UNIVERSITE DE STRASBOURG FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE SCOLAIRE 1940-1941 N° 276

Étude de l'absorption ultra-violette de quelques composés hétérocycliques azotés

THÈSE

16 MAI 1941

présentée et soutenue publiquement le
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
pour obtenir le grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie)

par

Kamal Hanna HENEIN
Pharmacien

Examinateurs de la Thèse : M. C. LAPP, Professeur, Président
M. Y. VOLMAR, Professeur
M. P. CORDIER, Professeur, } Juges

CLERMONT-FERRAND
IMPRIMERIE GÉNÉRALE, DE BUSSAC, 2, COURS SABLON
—
1941

UNIVERSITE DE STRASBOURG FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE SCOLAIRE 1940-1941 N° 276

Étude de l'absorption ultra-violette de quelques composés hétérocycliques azotés

THÈSE

16 MAI 1941

présentée et soutenue publiquement le
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
pour obtenir le grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie)

par

Kamal Hanna HENEIN
Pharmacien

Examinateurs de la Thèse : M. C. LAPP, Professeur, Président
M. Y. VOLMAR, Professeur
M. P. CORDIER, Professeur, } Juges

CLERMONT-FERRAND
IMPRIMERIE GÉNÉRALE, DE BUSSAC, 2, COURS SABLON
—
1941

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. A. SARTORY, *Doyen*, C. ✻, I. ✆, C. ✠
VOLMAR, *Assesseur*, I. ✆.
MARANDON, *Secrétaire*, ✻ ⚚, ⚘, ✆.

DOYEN HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✆, ✠.

PROFESSEURS

MM.	A. SARTORY, C. ✻, I. ✆, C. ✠	Bactériologie.
	LAVIALLE, ✻, I. ✆, ✠	Botanique
	VOLMAR, I. ✆	Chimie organique.
	GUILLAUME, ✻, ⚚, I. ✆, ✠	Pharmacie galénique.
	LAPP, I. ✆	Chimie analytique.
	CORDIER, ✆	Pharmacie chimique.
	R. SARTORY, ✆, ✠	Matière médicale.

MAITRE DE CONFÉRENCE

M.	DUQUENOIS	Toxicologie.

PROFESSEUR HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✆, ✠.

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	A. SARTORY	Hygiène.
	LAVIALLE	Hydrologie.
	VOLMAR	Chimie minérale.
	GUILLAUME	Zoologie
	LAPP	Physique
	PRÉLOT	Législation et Déontologie.
	CORDIER	Chimie biologique.
	R. SARTORY	Cryptogamie.
	Mme LALLEMAND, ✆	Pharmacodynamie

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	COLLARD, ⚚, I. ✆	Chimie pharmaceutique.
	Mme LALLEMAND, ✆	Chimie et Physique.
	LEDOUX	Bactériologie et Parasitologie
	JÆGER	Histoire naturelle.

UNIVERSITÉ DE CLERMONT

ECOLE DE PLEIN EXERCICE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DIRECTEUR

M. J. CASTAIGNE, C. ✻, I. ✪ .... Membre associé national de l'Académie de Médecine.

SECTION DE PHARMACIE

PROFESSEURS

MM. L. BERT, I. ✪. ..... Chimie biologique.
Mme L. BLANQUET, ✻, I. ✪. ..... Physique.
MM. P. FEBVRE, ✪. ..... Pharmacie galénique
J.-B. FOURNIER, I. ✪. ..... Matière médicale.
M. D. GAUTHIER, I. ✪. ..... Chimie.
M. LEVADOUX, O. ✻, I. ✪. .. Hydrologie.
P. MORNAC, I. ✪..... Bactériologie et Hygiène.
R. VAURS, ✪..... Zoologie et Parasitologie.

PROFESSEUR SUPPLÉANT

M. G. DASTUGUE..... Histoire naturelle.

COURS COMPLÉMENTAIRE

MM. P. FEBVRE..... Pharmacie chimique.
D. GAUTHIER..... Chimie minérale.
LESCŒUR ..... Toxicologie.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEAU, ✪ ..... Physique.
DORIER, ✪ ..... Chimie biologique.
VERGNE, I. ✪ ..... Micrographie.

SECRÉTAIRE

M. G. CUVIER, I. ✪.

A MA MERE

A MON PERE

Reconnaissance et affection filiales qui dépassent toutes nos paroles. Je leur dédie ce travail.

A MES SŒURS

A MES FRERES

Nicolas H. HENEIN
INGÉNIEUR

Dr Henein H. HENEIN
MÉDECIN

Avec l'expression de ma grande affection.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

En gage de ma reconnaissance et de mes souvenirs sincères.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR Ch. LAPP

PROFESSEUR DE CHIMIE ANALYTIQUE ET DE TOXICOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

En témoignage de ma très vive reconnaissance et de ma respectueuse gratitude.

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. VOLMAR

PROFESSEUR DE CHIMIE ORGANIQUE
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CORDIER

PROFESSEUR DE PHARMACIE CHIMIQUE

Hommage de profonde gratitude.

AVANT-PROPOS

Avant d'entrer dans le détail de nos recherches, qu'il nous soit permis d'adresser à notre Maître, Monsieur le Professeur Ch. Lapp, Directeur du Laboratoire de Physico-Chimie, l'expression de notre vive reconnaissance pour l'aide et les conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer. Sa haute compétence, alliée à la plus grande bienveillance, nous a rendu d'inestimables services dans la réalisation de notre travail.

Nous tenons également à exprimer notre profonde gratitude à Monsieur le Professeur Volmar et à Monsieur le Professeur Cordier qui nous ont fait l'honneur d'accepter de faire partie du jury de notre thèse.

Nos remerciements les plus sincères vont à Monsieur Hasselmann, assistant, pour les conseils qu'il nous a fournis au cours de notre travail, et qui nous ont facilité notre tâche.

Nous garderons un souvenir impérissable des quelques années passées en France, en particulier à Strasbourg et à Clermont-Ferrand, où nous avons trouvé l'accueil le plus chaleureux et le plus cordial, nous faisons des vœux pour que les liens d'amitié qui sont déjà si forts entre la France et l'Egypte, le deviennent encore plus pour le bien de nos deux pays.

INTRODUCTION

L'étude des spectres d'absorption de la lumière ultra-violette date de la fin du siècle dernier. Les premiers travaux ont été effectués par MASCART, SORET, STOKES, GLADSTONE, etc...

Ils sont poursuivis aujourd'hui dans un grand nombre de laboratoires : Mme RAMART-LUCAS, BRUSTIER, VLÈS, en France ; Victor HENRI, ERRERA en Belgique ; BAILLY, STEWART, HARTLEZ LEWIS en Angleterre, sont spécialisés dans ce genre de recherches.

C'est dire que le nombre des mémoires écrits sur l'absorption ultra-violette des substances organiques est très grand et qu'il nous est impossible d'introduire ici même un simple résumé.

Pour les études générales, l'on se reportera aux traités spéciaux ; un chapitre rédigé par Mme RAMART-LUCAS dans le tome II du *Traité de Chimie Organique* de GRIGNARD et l'importante bibliographie accompagnant cet article méritent tout particulièrement notre attention.

Nous avons fait porter nos recherches sur quelques composés hétérocycliques azotés comme, le pyrrol et ses composés (antypirine et pyramidon) ; l'alloxane, la théobromine, la théophylline, l'acide barbiturique. Les caractères chimiques et l'effet physiologique de ces alcaloïdes ont déjà été bien étudiés. Cependant, le montage expérimental dont nous disposions nous permettant des mesures dans l'ultra-violet moyen de 400 à 200 m μ, nous avons étendu et approfondi les mesures que les auteurs précédents avaient faites dans cet intervalle.

Les mesures de l'absorption ultra-violet ont été combinées avec des mesures de pH, afin d'étudier les divers états d'ionisation de la molécule de tous les composés que nous avons étudiés.

Ce travail est la suite de celui entrepris l'an dernier par notre compatriote Noshy GHALY.

Notre étude se divise en six parties ; la première partie, dans laquelle nous donnons quelques explications sur la technique spectrographique, est suivie d'un exposé succinct dans la deuxième partie sur la méthode de mesure de pH que nous avons utilisée. Nous consacrons la troisième partie à l'étude détaillée du pyrrol et de ses composés par comparaison avec le benzène ; les quatrième, cinquième et sixième parties sont réservées à l'étude de quelques composés hétérocycliques azotés : l'alloxane, l'acide barbiturique, la théobromine, la théophylline.

PREMIERE PARTIE

MÉTHODE EXPÉRIMENTALE

Deux études interviennent simultanément dans notre travail, l'étude optique et l'étude de l'ionisation : nous décrirons de façon détaillée la manière dont nous avons procédé dans chaque cas. Nous signalons, toutefois dès à présent, que nous nous sommes servis d'un spectrographe pour l'ultra-violet dans l'étude optique et pour l'étude de l'ionisation d'un montage potentiométrique à électrode d'antimoine.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE SPECTROGRAPHIQUE

1. — L'appareil.

L'appareil que nous avons employé est un spectrographe à optique de quartz de Jobin et Yvon, type « Zélande », mis au point par le Professeur Vlès qui a adapté à cet appareil un dispositif spectrophotométrique. En principe, l'appareillage doit être porté par un banc d'optique pour le mettre à l'abri des trépidations et donner au montage une grande stabilité ; le tout serait à placer dans un local à température constante. Malheureusement, notre local à Clermont-Ferrand, ne nous a pas permis de l'installer dans ces mêmes conditions.

Le spectrographe est constitué par une boîte métallique allongée à l'intérieur de laquelle sont placés tous les organes : lentille de projection, miroirs, prisme fixés très solidement dans des montures réglables. La boîte métallique est parfaitement étanche, ce qui permet d'éviter l'emploi si désagréable d'une pièce noire. La fente réglable au moyen d'un tambour tournant est placée en avant du spectrographe. C'est la seule partie directement accessible. La lentille de projection est placée à l'extrémité d'un bras d'environ 50 centimètres de longueur ; elle donne sur la fente l'image de la source. La cuve d'absorption est placée sur une monture réglable au milieu du bras et disposée sur le trajet du faisceau lumineux incident.

A l'autre extrémité de la boîte, se trouve le porte-châssis. On peut y insérer le châssis métallique contenant une plaque photographique 9/24. Le porte-châssis peut se déplacer latéralement dans une glissière et pour faciliter la juxtaposition exacte de petites bandes photographiques sur la même plaque (principe du dispositif spectrophotométrique), on doit faire glisser le châssis pas à pas en l'appuyant sur des chevilles que l'on déplace dans une succession de trous convenablement disposés le long du porte-châssis.

Le dispositif optique du spectrographe a été décrit par Jobin et Yvon (1). Voici brièvement résumées les caractéristiques essentielles de cet appareil.

Le faisceau lumineux après avoir traversé la fente passe dans un objectif divergent et devient un faisceau parallèle. Il traverse alors un dispositif spectrophotométrique qui permet de laisser passer de ce faisceau une tranche de plus en plus large, puis le faisceau parallèle est concentré au moyen de miroirs sur un prisme de Cornu en quartz de 5/5 cm environ, et traverse enfin un objectif donnant un spectre plan sur la plaque photographique. Devant le châssis une échelle escamotable graduée de 700 à 210 mμ, permet d'imprimer sur chaque plaque photographique la longueur d'onde de la lumière.

Cette échelle se place dans le sens de la longueur de la plaque. Grâce au dispositif de déplacement latéral de la plaque au moyen de chevilles, il est possible de placer vingt-huit poses différentes sur la même plaque ; ces poses étant juxtaposées deux à deux. Le spectre total a environ 20 cm de longueur et la partie réservée à l'ultra-violet, environ 15 cm de longueur. Pour repérer une longueur d'onde, il suffit de déplacer hori-

zontalement la plaque photographique devant un repère tracé verticalement, la comparaison des spectres photographiés deux à deux, se fait aisément au moyen du « négatoscope » : un verre dépoli éclairé uniformément permet d'observer les noirs relatifs des spectres juxtaposés. Nous avons utilisé la fente du spectrographe à l'ouverture de 15 centièmes de millimètre pour les temps de pose de l'ordre de grandeur de trois secondes. Devant la fente qui est horizontale, un dispositif mécanique (Doss) (2), peut faire coulisser verticalement un écran percé de deux ouvertures distantes l'une de l'autre sur la verticale et qui permettent d'obtenir une première photographie avec la solution en expérience dans le déplacement latéral de la plaque, pas à pas, puis juxtaposées à ces quatorze premiers spectres, les quatorze photographies que l'on obtient à travers le solvant seul.

L'avantage de ce dispositif est qu'il est très facile de repérer les longueurs d'ondes puisque chaque cliché porte imprimée automatiquement l'échelle des longueurs d'ondes. Il est cependant nécessaire (et ce réglage est fait une fois pour toutes), de s'assurer que cette échelle est correcte. Dans une étude préliminaire, on projette à travers le spectrographe la lumière produite par une lampe à vapeur de mercure. Le spectre de raies fines données par cette lampe, permet de contrôler l'exactitude de l'échelle ; un dispositif convenable prévu dans l'appareil permet de faire le réglage aisément ; pour cela un prisme en quartz à réflexion totale et escamotable peut être placé à l'extrémité du bras et renvoie dans l'appareil la lumière de la lampe à mercure sans qu'il soit nécessaire de déplacer le tube à hydrogène dont le réglage est délicat.

2. — Source de lumière.

Les sources de lumière utilisées vers 1925 étaient encore des étincelles jaillissant entre des électrodes métalliques : fer, plomb, cadmium, aluminium. Ces spectres d'étincelles condensées sont formés de raies ultra-violettes ; la technique de ces étincelles demandait des réglages constants et délicats. Le dispositif à hydrogène de Challonge et Lambrey (modèle Dunoyer, S.C.A.D.), donnant un spectre continu de lumière ultra-violette a grandement facilité le travail. Il s'agit d'un gros tube de Geissler installé dans le sens horizontal : on observe dans la direction de l'étranglement du tube, la lumière traverse une lame de quartz avant de sortir dans l'air.

Un transformateur d'environ 400 watts permet d'élever la tension normale d'alimentation du tube. Naturellement, il se produit rapidement une certaine élévation de température lors de la mise en marche de l'appareil ; cette chaleur suffirait pour détériorer très vite le tube en verre. Il a donc fallu maintenir celui-ci à la température ordinaire.

A cet effet, on a installé un système de réfrigération analogue au réfrigérant de Liébig à eau courante. Avant de commencer les mesures, il est indispensable de faire passer le courant d'eau afin que le tube puisse prendre une température constante.

Le tube de Challonge et Lambrey est aussi pratique pour les mesures en ultra-violet que la lampe blanche ordinaire pour les mesures dans le visible.

3. — Cuves.

Nous avons employé des cuves à faces parallèles à épaisseur fixe, constituées par une plaque de verre découpée en forme de U, épaisse de 1 cm. Sur l'évidement de cette plaque, nous avons appliqué deux lames de quartz, épaisses de 2 mm. bien travaillées et exemptes de biréfringence. Le tout est fixé sur un support muni de repères, ce qui permet de replacer la cuve exactement dans la même position au cours des expériences successives. Quoiqu'il y ait des cuves de l'épaisseur de 1/2 1, 2 et 10 cm, nous nous sommes servis de celles de 1 cm. et nous avons fait varier les concentrations dans de larges limites. Le volume utile de la cuve est petit. Il est aisé de travailler avec 5 cc. de solution.

4. — Solutions.

Nous avons fait toutes nos solutions avec de l'eau distillée ordinaire du laboratoire. Nous n'avons pas employé de l'eau plus pure pour cette raison que le spectre de comparaison était toujours obtenu avec la même eau distillée.

En ce qui concerne la concentration de ces solutions, il a fallu la faire varier dans de très larges limites selon que le domaine de longueur d'ondes étudié était dans le proche ultra-violet et dans l'ultra-violet plus lointain. Dans les mêmes circonstances, il était tout à fait nécessaire de jouer sur la concentration pour faire apparaître très nettement des bandes d'absorption très fines ou peu intenses et remplir ainsi le but

que nous nous sommes assigné, c'est-à-dire, l'étude de la structure fine des bandes d'absorption.

C'est ainsi qu'en général, les courbes d'absorption que l'on verra au cours de cette étude, ont été obtenues avec les concentrations suivantes : M/10.000, M/20.000, M/1.000 et M/5.000.

5. — Obturateur.

Pour nos études, nous avons fait usage d'un obturateur à long temps de pose. Ce dispositif construit entièrement par M. Lapp, comporte essentiellement une roue munie d'un engrenage tournant avec une vitesse constante. Pour cela, nous nous sommes servi d'un petit moteur électrique fonctionnant d'après la fréquence du courant alternatif. Comme cette fréquence est une grandeur remarquablement constante, il s'ensuit que la vitesse de rotation du moteur ne varie pas. Un engrenage fait tourner un axe muni d'une vis sur laquelle peut se déplacer un écrou, le pas de la vis est de 7,3 mm, l'écrou entraîne dans son mouvement un écran qui se dresse verticalement et qui est percé d'une ouverture rectangulaire. Dans notre obturateur, le moteur fait 1,7 tours par seconde, tandis que l'écrou se déplace dans le même temps de 1,25 cm. L'orifice de cet écran est placé au voisinage de la région la plus étroite du faisceau lumineux. La tache obtenue sur l'écran dans l'obturation du faisceau est de 6 mm de diamètre, cependant comme l'obturateur intercepte et rétablit ce faisceau d'une manière identique, la quantité de lumière qui frappe finalement un point de la plaque photographique est indépendante de la vitesse de déplacement de l'écran et des dimensions du faisceau lumineux. Cet obturateur fonctionne régulièrement et silencieusement, et nous a donné pleine satisfaction.

6. — Développements.

Les clichés spectrophotométriques doivent être développés à fond. Pour cela, nous avons employé un révélateur à l'hydroquinone-métol additionnée d'une petite quantité de bromure de potassium. Dans ces conditions, on obtient un cliché qui se développe lentement et qui donne après fixage les contrastes les plus durs. C'est cette condition qu'il faut remplir pour avoir le maximum de sensibilité et pour pouvoir apprécier soit une grande différence entre les noirs photographiques, soit l'identité de leur valeur.

7. — Préparations des solutions.

La plus grande propreté est nécessaire pour obtenir des clichés qui représentent fidèlement l'absorption ultra-violette. Avant chaque dissolution d'une nouvelle substance, toute la verrerie (cuves à face de quartz, flacons jaugés, etc.), est lavée au mélange sulfochromique, puis soigneusement rincée à l'eau ordinaire, puis à l'eau distillée. Il faut éviter de souiller avec la trace d'un doigt les surfaces de la cuve qui doivent laisser passer la lumière ultra-violette. Les bouchons de liège sont aussi très soigneusement lavés avant la préparation d'une solution nouvelle.

CHAPITRE DEUXIEME

1° Calcul des Coefficients.

Le calcul des coefficients d'absorption se fait conformément aux lois de Beer-Lambert en utilisant une technique spectrophotométrique imaginée par Victor Henri et perfectionnée par F. Vlès.

La loi classique de Beer-Lambert s'exprime par la relation

$$I = I_0 \ 10^{-kcl}$$

dans laquelle I est l'intensité d'un rayon lumineux monochromatique de longueur d'onde λ (dans le vide) tombant sur un corps dont l'épaisseur est égale à 1 cm. I est l'intensité du rayon à la sortie.

k le coefficient d'absorption et c la concentration en grammes par litre de solution.

On peut écrire aussi : $I = 10^{-\varepsilon\gamma l}$.

Relation dans laquelle γ est la concentration moléculaire exprimée en mollécules-grammes par litre de solution et ε est le coefficient d'extinction moléculaire.

Pour l'étude détaillée de l'alloxane, de l'acide barbiturique, de la théophylline, de la théobromine, nous avons utilisé le coefficient k.

D'une manière générale, nous représenterons les courbes d'absorption en utilisant non pas ε mais *logarithme* ε. Nous

porterons donc en abscisse la longueur d'onde de la lumière incidente en mμ et en ordonnées, soit le coefficient d'absorption κ, soit le logarithme du coefficient d'extinction moléculaire ε.

2° Obtention des clichés.

Les photographies successives que l'on obtient en plaçant sur le trajet du faisceau lumineux la petite cuve à parois de quartz remplie du solvant seul donnent les spectres étalons, les photographies que l'on obtient à travers la solution donnent les spectres d'absorption. On s'arrange pour donner à l'ouverture du dispositif spectrophotométrique des grandeurs successives qui soient dans le rapport de colog. I/I_0. On peut, en effet, écrire :

$$\text{colog.}\ \frac{I}{I_0} = Kcl$$

D'après VLÈS, nous avons employé les échelles suivantes du dispositif spectrophotométrique :

TABLEAU I

Division de la règle	Ouverture pour		Col I/I_0
	Le solvant	La solution	
0,0 cm	2,70	27	1,00
0,5	3,27	26	0,90
1,0	3,96	25	0,80
1,5	4,68	23,50	0,70
2,0	5,52	22	0,60
2,5	6,48	20,50	0,50
3,0	7,00	19,75	0,45
3,5	7,56	19,00	0,40
4,0	8,15	18,25	0,35
4,5	8,77	17,50	0,30
5,0	9,42	16,75	0,25
5,5	10,10	16,00	0,20
6,0	10,80	15,25	0,15
6,5	11,50	14,60	0,10
7	Impression de l'échelle des λ		

Considérons, en effet, le faisceau lumineux traversant un diaphragme rectangulaire dont deux joues sont fixes et deux autres mobiles. La surface libre de ce diaphragme est proportionnelle à l'écartement L des joues mobiles. Quand le flux

lumineux a traversé la substance absorbante, son intensité initiale I_o est devenue I. Le flux lumineux qui tombe sur la plaque est donc proportionnel au produit ISs. Le noir photographique obtenu est aussi proportionnel à ce produit :

$$IS = AISs$$

On fait une seconde photographie à côté de la précédente sans interposer la cuve absorbante, le faisceau lumineux dont l'intensité est I_o traverse le diaphragme dont la surface et Se. le noir photographique qui en résulte est donc proportionnel au produit Io Se, c'est-à-dire :

$$Ie = AIo\ Se.$$

En observant les photographies deux à deux, on cherche pour quelle longueur d'onde les noirs photographiques ont même intensité, on a donc dans ces conditions :

$$I\ Ss = Io\ Se$$

les surfaces libres du diaphragme étant proportionnelles à la longueur qui sépare les joues mobiles on a :

$$\frac{I}{Io} = \frac{Se}{Ss} = \frac{Ie}{Is} = \text{Colog.}\ \frac{I}{Io} = \text{Colog}\frac{Ie}{Is}$$

On observe sur le négatoscope en quelle région de la plaque se produisent les égalités des noirs photographiques de deux bandes photographiques juxtaposées.

La grandeur correspondante de colog $\frac{Ie}{Is}$ entre alors immédiatement dans l'expression de Beer-Lambert pour le calcul de K et de log ε.

DEUXIEME PARTIE

MESURE DU pH DES SOLUTIONS

Pour étudier une molécule active sur la lumière ultra-violette, il est nécessaire de considérer les variations de courbe d'absorption en fonction du pH des solutions.

Comme l'ont fait Vlès et Ruppol (3) pour la cocaïne, nous avons répété les mesures d'absorption ultra-violette pour diverses solutions d'antipyrine, de pyramidon, d'alloxane, de théobromine, de théophylline, d'acide barbiturique portées à des pH convenablement choisis.

Pour mesurer ces pH, nous avons fait toutes nos mesures avec l'électrode à antimoine de MM. Vlès et Gex (4) lorsqu'ils imaginèrent le montage en différentiel de deux éléments semblables A et B. Ce montage donne d'excellents résultats pour toutes les valeurs du pH comprises entre 1 et 12. Il élimine toutes les variations anormales inhérentes au montage à un seul élément.

Chaque élément comprend une pile au calomel du type normal et une électrode formée par un petit bâton d'antimoine. La disposition est la suivante.

Les piles au calomel sont surmontées d'un entonnoir à robinet qui sert de cellule de mesure. Les robinets sont à trois voies, et permettent soit d'établir une communication liquide entre les piles et le liquide d'essai, soit de vidanger celui-ci, soit de couper toute communication. Même dans cette dernière position des robinets, la continuité électrique du circuit est assurée grâce au mince film liquide qui entoure le boisseau. La solution de KCl occupant le récipient inférieur ne peut se mélanger par diffusion avec la solution en essai (à la partie supérieure) en raison de sa forte densité (raison qui fait préférer l'emploi d'une solution saturée).

Dans la cellule A on met une solution de référence en général de l'acide chlorydrique N/10. L'électrode Sb_1 y plonge. Dans l'autre cellule B, qui est identique, on verse la solution à essayer et on y fait plonger Sb_2.

Sb_1 et Sb_2 sont réunies par un fil métallique ; les électrodes A et B des piles au calomel rejoignent le dispositif de mesure de E.

Dans ce dispositif, la f. e. m. ayant siège au niveau de Sb_2 est bien proportionnelle au pH, et l'ensemble est mesuré par ce potentiel additionné (algébriquement s'entend) des autres forces électromotrices du système que nous pouvons représenter par C. Nous aurons donc :

$$E = A \times pH + C$$

A est la pente de la courbe, ce terme comprend le facteur RT/F (= 0,0058 à 18°) figurant dans la formule de NERNST et un coefficient dû à la nature même du couple à l'antimoine. La pente de cette droite est, en effet, plus petite que celle de l'électrode à H^2.

Les deux piles au calomel étant identiques, devraient donner, étant en opposition, une f. e. m. résultante nulle. Mais, dans la pratique, le non similitude rigoureuse des deux éléments entraîne une différence sensible. De plus, les petites forces parasites dues à de multiples facteurs (entre autres l'état des électrodes) s'ajoutent à ces causes de variations. Il est nécessaire de faire un étalonnage.

A cet effet, trois ou quatre solutions tampons de pH bien stable, mesuré une fois pour toutes à la cellule à hydrogène sont utilisés. Avant chaque séance de mesure, on détermine la valeur de E qui correspond à chacun de ces tampons, puis on la porte sur un graphique en face du pH respectif. Les points ainsi obtenus doivent déterminer une droite qui est la droite

$$E = pH \times A + C$$

Tant que les électrodes ne se dessèchent pas, la valeur de C ne varie pas et la droite est utilisable. Dans le cas contraire, il faut refaire l'étalonnage. C'est ainsi que l'on constate d'un jour sur l'autre un glissement de la droite ; mais jamais elle ne doit changer de pente.

Nous avons utilisé les tampons suivants :

1°	Na OH ...N.	50 cc.	pH = 4,62
	CH^3 COOH ...N.	100 cc.	
	H^2O.....Q.S.....	500 cc	
2°	Acide borique... N/5...	20 cc.	pH = 0,63
	Borate de soude ..N/20.	80 cc.	
3°	CO^3Na^2 10 H^2O ...N/20		pH = 11,14

Marche des mesures

Il faut tout d'abord décaper très soigneusement les électrodes avec du papier émeri très fin. Puis, les cellules sont purgées par de la solution de KCl, grâce à un réservoir spécial et au jeu des robinets à trois voies. La cellule A reçoit de l'acide chlorydrique et les électrodes sont montées. La cellule B est garnie de la solution que l'on veut mesurer. Les électrodes ne doivent plonger dans les solutions que par leur pointe. Pour standardiser les mesures, on détermine E après trois minutes exactement. Ce temps doit être suffisant pour obtenir l'équilibre. Une attente plus longue risque de donner une valeur erronée. En effet, cet équilibre se maintient environ trois minutes, également, après quoi E diminue à nouveau. La valeur de E, donne soit l'étalonnage de la droite (à l'aide des tampons comme il a été dit plus haut), soit les pH des solutions mesurées, en se rapportant à la droite une fois celle-ci étalonnée. Le robinet de la cellule A reste dans la position assurant la communication entre la pile et l'acide chlorydrique. Le robinet B, par contre, ne doit être mis dans la position correspondante que durant le court instant où l'on mesure E, ceci pour éviter tout risque de diffusion. Nous avons signalé, que, même dans cette position, la continuité électrique est assurée, ce qui permet de chercher une valeur approchée de E pendant les trois minutes que précèdent la mesure proprement dite.

Pour construire graphiquement la droite de référence on mesure la force électromotrice de la pile avec successivement les trois solutions énumérées ci-dessus.

Sur le graphique, on porte en ordonnée les pH de ces solutions connus au préalable et en abscisse les millivolts ainsi mesurés avec les trois solutions de référence. Ces trois points donnent une droite dont l'inclinaison doit rester constante. On s'arrange, en général, pour faire les mesures en série immédiatement après l'étalonnage des cellules d'opposition. L'erreur commise dans la mesure de ces forces électromotrices est de l'ordre du millivolt. La somme des erreurs commises dans les étalonnages pouvant être au plus de un millivolt, il en résulte sur les valeurs des pH une erreur absolue voisine de 0,05.

TROISIEME PARTIE

NOYAUX HÉTÉROCYCLIQUES à 5 ATOMES : PYRROL et PYRAZOL

INTRODUCTION

Ayant exposé nos techniques de mesure, nous nous sommes proposés d'étudier le cycle pyrrolique et le cycle pyrazolique lié au benzène dans l'antipyrine et le pyramidon.

Outre l'utile connaissance de leurs absorptions au point de vue de leur recherche dans les liquides extractifs et l'influence du pH sur ces absorptions, nous avons pu comparer l'influence sur l'absorption du benzène d'un gros noyau éloigné, par la liaison — CO — O —, à celle d'un gros noyau immédiatement lié.

Rappelons, tout d'abord, les propriétés du pyrrol et son spectre d'absorption ultra-violette.

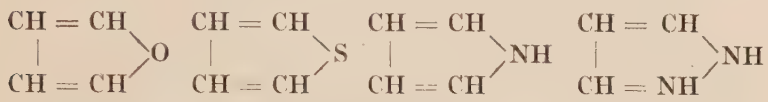
Le pyrrol

$C^4 H^5 N = M : 67$

On trouve dans le goudron de houille et dans l'huile provenant de la calcination des os, en vase clos, un produit azoté

C^4H^5N qui, à l'état de pureté, se présente sous forme d'un liquide incolore bouillant à 131°, à odeur de chloroforme. On lui a donné le nom de pyrrol parce qu'il colore en rouge feu un copeau de sapin imprégné de HCl.

La formule attribuée ci-dessus au pyrrol est analogue à celles que l'on donne au furfurane et au thiophène, le groupe divalent $= NH$ y remplace $= O$ ou $= S$ dans la chaîne cyclique hétérogène :



furfurane thiophène pyrrol pyrazol

A ces analogies de formules correspondent des analogies dans les modes de formation et de dédoublement, les trois corps fournissent même des réactions communes ; tous trois développent une couleur bleu-violet ou rouge-violet par l'action de l'isatine ou de la phénanthrènequinone, en présence de SO^4H^2.

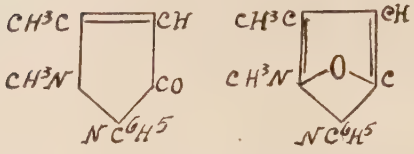
D'autres analogies, au moins dans le mode de saturation, apparaissent également entre la chaîne hydrocarbonée des trois corps précédents et la chaîne fermée du benzène ; ces nouvelles analogies se traduisent encore par des réactions semblables présentées par les composés du groupe du pyrrol et les composés benzéniques.

Le pyrrol a une grande importance au point de vue physiologique, car il est établi que l'hémoglobine du sang et la chlorophylle des plantes sont des dérivés du pyrrol. En éliminant le fer de l'hématine, colorant extrait de l'hémoglobine, on obtient l'hématoporphyrine, qui réduit par l'acide iodhydrique, conduit au méthyl-3-éthyl-4-pyrrol appelé hémopyrrol.

Wilstatter a obtenu des résultats analogues en partant de la chlorophylle qui, par l'intermédiaire de la phylloporphyrine, l'a conduit à un mélange d'homologues du pyrrol. On a pu démontrer également la nature pyrrolique de ces composés en les soumettant aux agents oxydants qui les transforment partiellement en imides maléïques substituées. On admet que les molécules porphyriques sont formées par l'union de quatre noyaux pyrroliques plus ou moins substitués.

L'Antipyrine

$C^{11} H^{12} N^2 O = 188, 112$



formule de Knorr formule de Michaelis

L'antipyrine a été découverte par KNORR, en 1893, en étudiant l'action de la phénylhydrazine sur les diacétones et l'éther acétylacétique. La formule de KNORR est généralement adoptée. MICHAELIS (5) a donné une autre constitution qui expliquerait mieux l'instabilité de certains composés.

L'antipyrine se présente en lamelles ou en prismes clinorhombiques, incolores, à point de fusion 114°.

Une partie d'antipyrine se dissout dans moins d'une partie d'eau froide. Très soluble dans le benzène et le toluène, peu soluble dans l'éther de pétrole et le sulfure de carbone. Elle fournit avec le brome et l'iode des dérivés monosubstitués. En présence des acides, elle agit comme une base faible, donnant ainsi le salicylate, le camphopate d'antipyrine.

La solution aqueuse à 5% précipite par les réactifs généraux des alcaloïdes. Elle précipite en blanc par le tanin, en jaune par l'iodomercurate de potassium en milieu neutre (R. DE MEYER), en rouge-orange par l'iodobismuthate de potassium (R. DE DRAGENDORFF).

Le soluté aqueux d'antipyrine additionné d'acide azotique nitreux ou mieux, d'azotite de sodium, en milieu acide, se colore en vert très intense par la formation d'un composé vert, la nitrosoantipyrine.

Avec le chlorure ferrique, le soluté aqueux prend une coloration rouge intense due à la formation d'une combinaison définie : la ferripyrine.

Si l'on chauffe à l'ébullition quelques centigrammes d'antipyrine avec un centimètre cube de solution acétique de xanthydrol à 1/10 et de 2 centimètres cubes d'acide acétique, on obtient une belle coloration rouge groseille. Dans le cas du pyramidon, la teinte observée est jaune pâle. Toutes ces

réactions peuvent être utilisées pour reconnaître l'existence simultanée de ces deux composés.

Le Pyramidon

$C^{13}\,H^{1}\,N^{3}\,O = 231,160$

Le pyramidon a été découvert par Knorr et Stolz en 1896. Il ne diffère de l'antipyrine que par la substitution à l'hydrogène dans le groupement C H, d'une fonction NH^2, qui est elle-même diméthylée.

Le pyramidon se présente en cristaux lamelleux, brillants, incolores, inodores, presque insipides. P.F. 107-108°.

Le soluté aqueux au 1/20 précipite en jaune par l'acide picrique, en blanc par le chlorure mercurique ; il réduit à froid la solution de chlorure d'or.

Quelques gouttes d'azotite de sodium à 1/20, versées dans le soluté aqueux de pyramidon acidulé par l'acide sulfurique, y déterminent une coloration bleu-violet qui est assez fugace.

Le pyramidon peut être utilisé pour la recherche du sang dans les liquides biologiques. Si, à une solution très diluée de sang, acidifiée par l'acide acétique, on ajoute quelques gouttes d'une solution de pyramidon à 5 pour 100 dans l'alcool, puis quelques gouttes d'eau oxygénée, il se développe une coloration bleu-violacé. Cette réaction a une sensibilité de 1/60000.

Spectres d'absorption du pyrrol et de ses dérivés

Nartley et Dabine (6), et plus tard Purvis (7), ont trouvé que les solutions alcooliques du pyrrol ne présentent pas d'absorption sélective. Les solutions examinées par MM. Nartley et Dabbie ne sont pas assez concentrées pour atteindre la région d'absorption sélective. D'autre part, Purvis n'a pas déterminé tous les points nécessaires, quoiqu'il disposait de concentrations suffisantes pour trouver une des bandes d'absorption du pyrrol.

La plupart des dérivés du pyrrol présentent de même une absorption sélective, les uns possèdent deux bandes, les autres une. Si l'on étudie un dérivé du pyrrol quelconque, sans le mettre en comparaison avec d'autres dérivés, on obtient des résultats qui très souvent ne sont pas suffisants par eux-mêmes

pour admettre une absorption sélective. Mais c'est seulement l'étude comparative et systématique des dérivés du pyrrol, provenant de l'introduction des différents radicaux dans des positions différentes qui révèlent la présence de l'absorption sélective. D'autre part, de cette étude comparative, nous avons tiré la conclusion que les spectres des dérivés du pyrrol dérivent du spectre primordial du pyrrol en augmentant l'intensité de ce dernier. On peut trouver cette observation dans le premier mémoire sur le spectre du pyrrol ; elle est analogue à celle de M. Waliaschko (8) sur le développement des spectres des dérivés du benzène.

« Comme conclusion, nous soulignons le fait suivant : l'introduction de CH^3 a provoqué un déplacement de la partie supérieure de la courbe vers le rouge du spectre et a augmenté l'absorption dans l'ultra-violet ».

« De nos recherches, nous tirons les conclusions suivantes : »

« 1° Si nous introduisons dans un dérivé du pyrrol un groupe CH^3 en position I (c'est-à-dire lié avec N), la courbe se déplace vers l'ultra-violet. En même temps, si le dérivé présente deux bandes d'absorption, ces bandes se confondent en une seule qui descend vers les épaisseurs de la solution plus faible ».

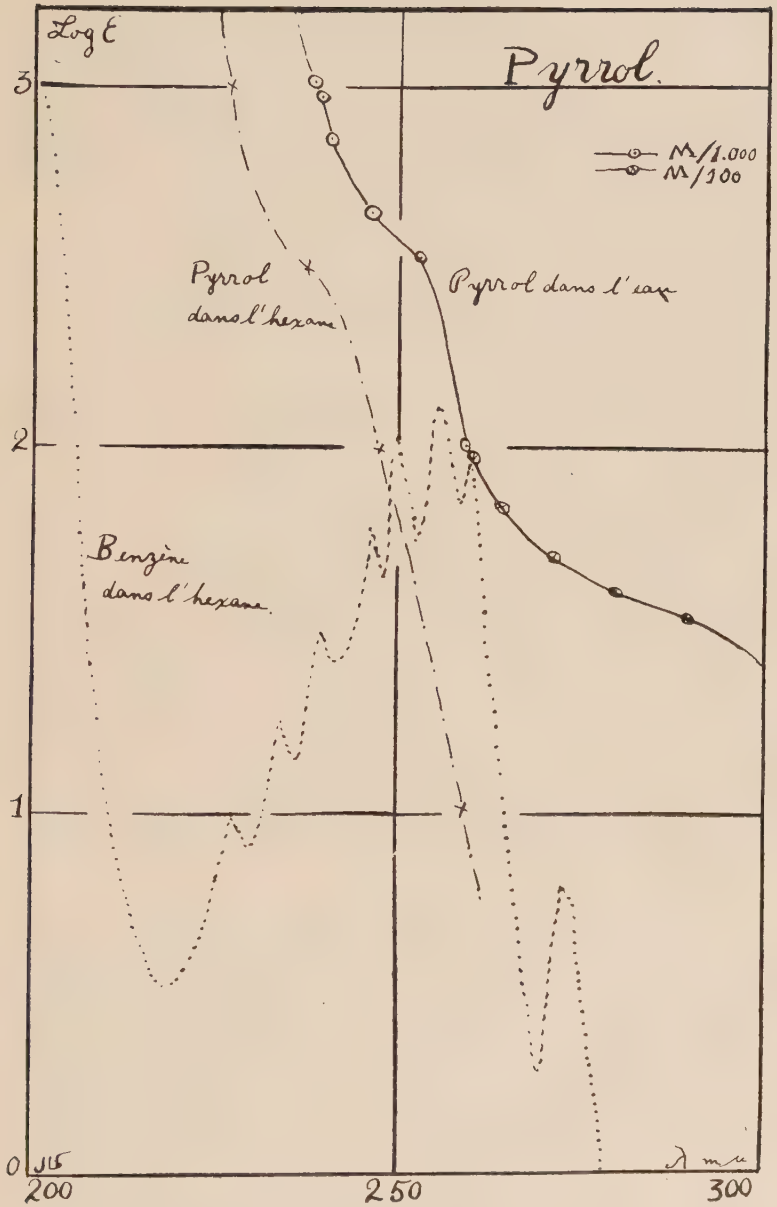
« 2° Par contre, si nous introduisons dans un dérivé du pyrrol un CH^3 en position 3 la courbe se déplace vers le rouge en même temps que la première bande s'abaisse, la seconde monte. »

« 3° Les CH^3 en positions 2 et 5 dans la molécule du triméthyl 1, 2, 5 pyrrol déplacent la courbe vers le rouge ».

« 4° Trois CH^3 introduits dans le pyrrol en position 1, 2 et 5 n'augmentent que très peu l'intensité des bandes d'absorption.

Nous n'avons trouvé dans la littérature que la courbe d'absorption du pyrrol dans l'hexane, Menczel (9). Nous avons tracé la courbe du pyrrol dans l'eau. Il a fallu utiliser une solution relativement très concentrée M/1000. Pour cela, nous avons pesé 67 mg. de pyrrol pur de la maison Hoffmann - la Roche, conservé dans un flacon noir scellé à la lampe. Les résultats de nos mesures sont représentés sur le graphique 1 (p. 25),

On voit que comparativement au graphique qui correspond au pyrrol dans l'hexane, on n'observe qu'un déplacement


Log ε
Pyrrol.
M/1.000
M/100
Pyrrol dans l'eau
Pyrrol dans l'hexane
Benzène dans l'hexane
3
2
1
0
200
250
300
λ mμ

Graphique 1.

assez faible vers le rouge. On connaît pour la solution dans l'hexane un petit groupe de bandes possédant une structure fine entre λ 365 et λ 390, mμ donc dans un intervalle très étroit. Nous n'avons pu déceler un tel groupe de bandes car le pouvoir dispersif de notre montage n'était pas suffisant. Nous pouvons dire qu'*en gros* l'absorption du pyrrol dans l'eau commence vers λ 275 et qu'elle croît très vite pour devenir 10.000 fois plus grande vers λ 225. La caractéristique d'une telle molécule est donc l'existence d'un véritable « mur d'absorption » centré sur λ 250 mμ. L'allure est donc très différente de celle du benzène qui dans la même région de longueur d'onde possède une structure fine, très riche, et de celle de la pyridine qui offre dans l'intervalle λ 255 à λ 275 mμ une structure fine comparable. Le cycle à 5 atomes paraît donc être beaucoup plus rigide et plus pauvre en résonnances que le cycle à 6 atomes. Nous avons essayé l'action des solutions de soude pour rechercher l'effet du pH. La variation est négligeable.

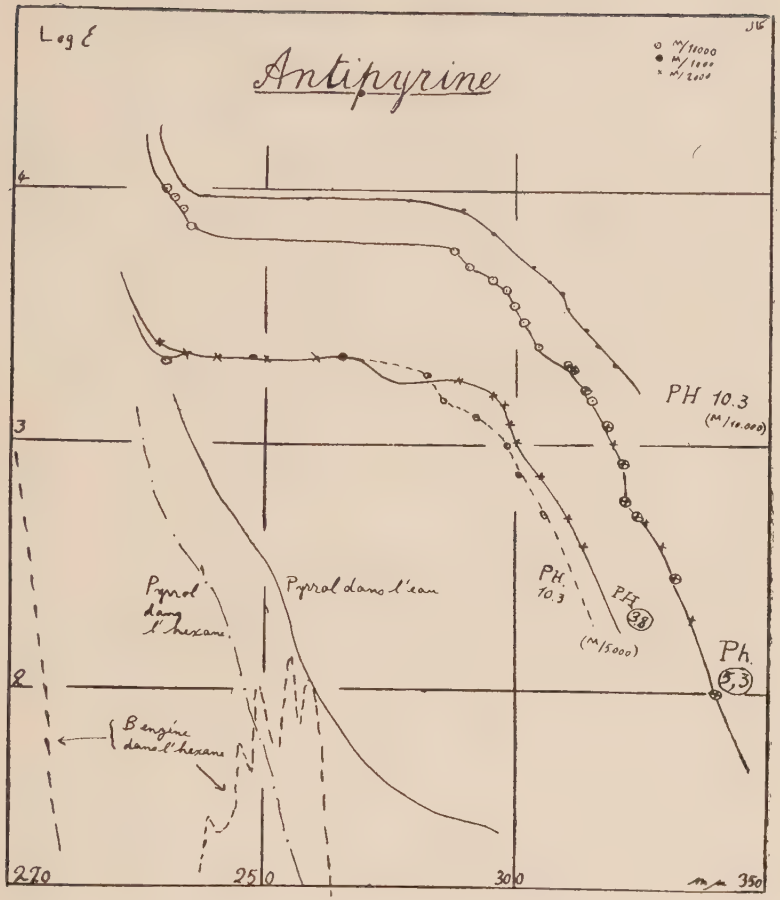
L'étude du pyrrol devait dans notre projet précéder celle du pyrazol et celle de la pyrazolone. Nous n'avons pu, dans les circonstances actuelles, obtenir ces produits.

De telles études devaient servir de préliminaire à celles de l'antipyrine et du pyramidon. Ces molécules présentent le vif intérêt d'être formées d'un noyau benzénique et d'un noyau pyrazolique liés l'un à l'autre par une seule liaison. Il était intéressant de rechercher comment, au point de vue de l'absorption, cette liaison et le voisinage de résonnances étrangères peuvent affecter les vibrations de l'un ou de l'autre des noyaux, l'un nous apparaissant comme pauvre, l'autre, au contraire, comme riche en résonnances.

Le spectre d'absorption de l'antypirine en solutions de concentration M/1000 et M/10000 a donc été étudié.

Le graphique 2 (p. 27) exprime les résultats de ces mesures, le fait le plus remarquable est la constance de l'absorption entre λ 235 et λ 260 mμ. Le palier est légèrement déplacé vers des absorptions plus grandes quand on passe de pH 3,5 à pH 10,3. Dans ces limites, l'antipyrine, base faible, n'est pratiquement pas modifiée par l'ionisation, ce qui est un fait assez exceptionnel.

Or, nous pouvons, par comparaison avec les spectres du benzène et celui du pyrrol, tenter de faire une discrimination entre les diverses branches de la courbe. La branche rapidement

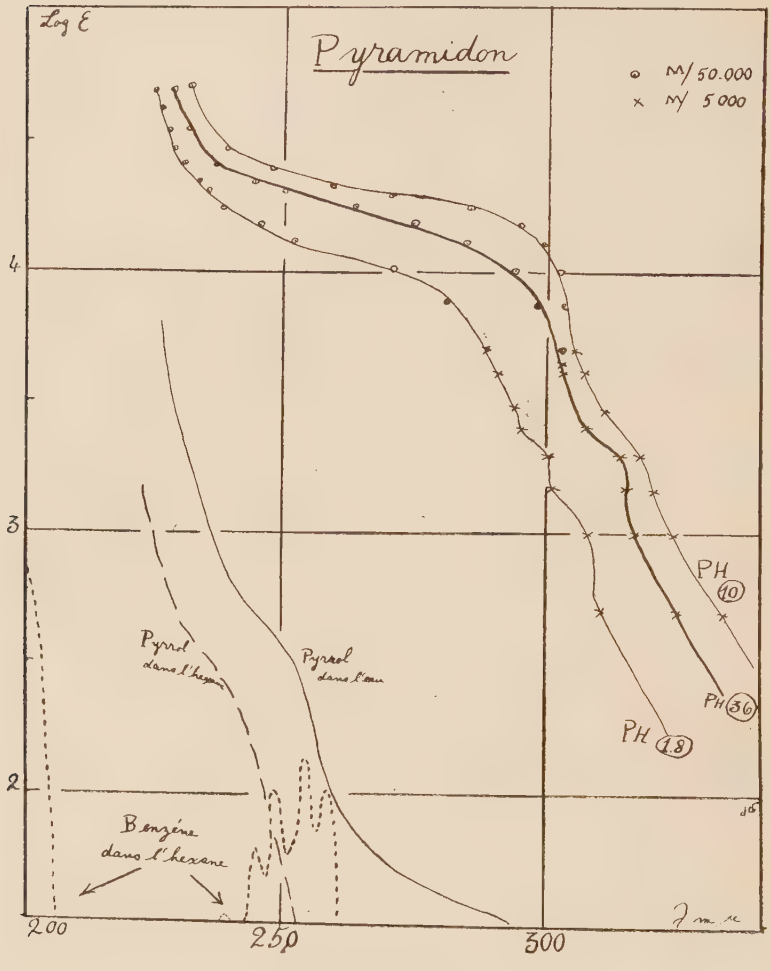


Graphique 2.

descendante et provenant des faibles longueurs d'onde appartient de toute évidence au pyrrol. Celle du benzène (traits interrompus), est très en dessous. Le palier pourrait être attribué à l'absorption du benzène exaltée dans la région du maximum du benzène de λ 220 à λ 270 mμ. On voit que le voisinage immédiat du noyau pyrrolique efface toute trace de structure fine dans le spectre qui pourrait correspondre au benzène. Ceci peut être mis en rapport avec l'absorption du pyrrol elle-même qui n'a qu'une structure fine très réduite.

La présence du noyau pyrrolique entraîne donc dans les molécules voisines l'amortissement des oscillations qui carac-

térisent la présence d'électrons ordinairement mobiles dans ces molécules.



Graphique 3.

Par comparaison avec l'acide benzoïque et avec les dérivés de cet acide, même formés par de gros noyaux, tels que l'ecgonine, où une structure fine très importante était encore observable de λ 250 à λ245 (thèse Doss) (2) on constate ici un effet d'amortissement très intense. L'ecgonine est très peu absorbante dans l'ultra violet moyen, son absorption qui a

été observée dans les solutions très concentrées se caractérise par une ascension très rapide à λ 250. Il en est de même pour le pyrrol, ascension de l'absorption très rapide à λ 250. Mais si l'ecgonine et le pyrrol ont tous deux de très faibles absorptions à λ 250, le retentissement de la liaison est très différent d'une molécule à l'autre. L'ecgonine, tout en modifiant et atténuant la structure fine du benzène laisse une certaine latitude de vibrations possibles dans le benzène. Le pyrrol possède, au contraire, une faculté d'amortissement particulièrement considérable.

Nous avons voulu essayer de reconnaître si l'attribution du « palier » à la seule absorption du benzène était légitime ou non, en observant l'absorption du pyramidon, composé très voisin de l'antipyrine puisqu'il est seulement la diméthylaminoantipyrine et que la substitution ne porte que sur le noyau du pyrazol.

Le graphique 3 (p. 28) montre le résultat de ces mesures.

Dans le même intervalle de longueur d'onde : 240 à 280 mμ que pour l'antipyrine, on observe une faible variation de l'absorption sous la forme d'un palier légèrement oblique au lieu d'être horizontal. L'absorption, en outre, est augmentée passant de log ε : 4 à 4,5 au lieu d'être stationnaire à log ε : 3,8.

On peut donc penser que le palier d'absorption est bien dû au benzène privé de structure fine.

En troisième lieu, la branche descendante vers les plus fortes longueurs d'onde ultra-violettes λ 350 mμ peut être également attribuée au benzène comme il l'a été observé pour les dérivés de la cocaïne.

Le graphique montre que de pH 1,8 à pH 10, le déplacement est très faible et comme pour l'antipyrine dans le sens d'une augmentation faible de l'absorption.

Nous pouvons résumer nos observations comme il suit :

Ecgonine : ascension brusque à λ 250.

Pyrrol : — λ 250.

Acide benzoïque : ascension à λ 230.

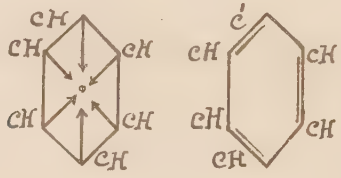
Acide benzoïque : partie presque plane à structure fine. ..... λ 250 à 280 log ε

Acide benzoïque : partie presque plane à structure fine. ..... λ 250 à 280 4

Benzoylecgonine et cocaïne : partie presque plane à structure fine.	λ 260 à 295	3
Antipyrine : ascension brusque à....	λ 230	
Antipyrine : partie plane sans structure fine.....	λ 265 à 290	3,8
Pyramidon : partie oblique sans structure fine.....	λ 265 à 290	4,5 à 4

En général, donc, l'effet d'un gros noyau attaché au benzène détruit la remarquable résonnance des électrons de ce noyau. L'effet est assez net, tout en laissant subsister une résonnance plus confuse et plus faible pour un gros noyau éloigné par le terme intermédiaire — CO — O —. C'est le cas de l'ecgonine. L'effet est considérable si le gros noyau pyrrolique et à polarité électro-positive est attaché directement au noyau benzénique.

Ce serait peut être un argument pour admettre le changement de structure du noyau benzénique qui, libre, pourrait être représenté par le schéma I à liaisons centrées et le noyau lié, par le schéma II habituel, où n'interviennent plus alors que l'absorption des groupes CH et de leurs liaisons : — CH =



I II

La rigidité du cycle pyrazolique nous inclinerait à admettre au lieu du cycle classique un cycle oxydique proposé par Michaelis pour l'antipyrine. (1).

Pour pouvoir se faire une opinion nette sur la question, de nouvelles expériences sont nécessaires.

(1) Référence Lebeau et Courtois.

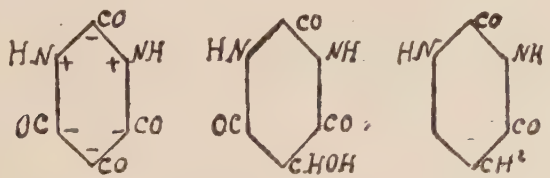
QUATRIEME PARTIE

NOYAUX HÉTÉROCYCLIQUES à 6 ATOMES

INTRODUCTION

Ils se rattachent à la pipéridine qui dérive elle-même du benzène; ils présentent en outre, deux atomes d'azote dans leur noyau.

Ces corps présentent un caractère nettement basique ; mais tout change si dans le noyau s'introduisent des groupes CO à caractère électronégatif. On assiste alors au renversement de la polarité de la molécule qui de basique devient acide et dans laquelle l'azote sert de support à l'hydrogène acide substituable. Les principaux noyaux sont les suivants :



Alloxane Acide dialurique Acide barbiturique

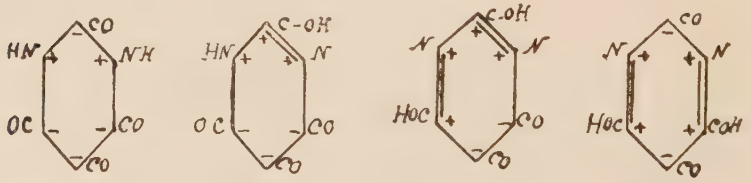
On sait la grande importance de ces noyaux dans les peptides et comment l'introduction de cycles peptidiques permet de mieux se rendre compte de la structure des protéines.

L'intérêt de la question n'a pas échappé aux chercheurs et on connaît les travaux de Castille et Ruppol (10) ; ceux de Florencé, Enselme et Pozzi (11), qui ont apporté beaucoup de documents nouveaux sur la question.

A la lecture de leurs mémoires, il nous a semblé intéressant d'étudier de plus près l'absorption ultra-violette des cycles de base et nous avons porté nos efforts sur l'alloxane et l'acide barbiturique.

L'Alloxane

L'alloxane, corps à fonction nettement acide, est le type du corps *à azote acide*. Rien dans sa constitution ne permet de penser que l'acidité puisse être due à autre chose qu'à l'effet électronégatif des groupements CO qui prédominent dans le cycle. On peut préciser l'électrisation des sommets du cycle par le schéma suivant (schéma I) par suite d'énolisations :



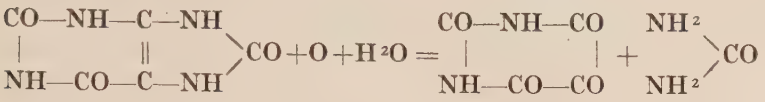
I II III IV

Dans certaines circonstances et ainsi que l'ont fait observer Castille et Florence, il y a lieu d'envisager la possibilité de structures énoliques. Dans le cas de l'alloxane, plusieurs cas entrent en ligne de compte : la formation d'un seul groupe énol modifie la polarité de la molécule dans un sens tel que les groupes électropositifs peuvent équilibrer les groupes électronégatifs (schéma II) et même renverser la polarité de l'ensemble du cycle dans le cas de la formation de deux groupes énol asymétriques (schéma III), ou symétriques (schéma IV).

Propriétés de l'alloxane : $C^4H^2N^2O^4 = 142$.

L'uréide cyclique de l'acide mésoxalique ou acide dioxymalonique est appelée ordinairement alloxane.

Il a été découvert par Brugnatelli en 1817 dans les produits de l'oxydation ménagée de l'acide urique par le chlore en liqueur acide, l'oxydation par l'acide nitrique (Liebig et Wœhler), la produit également.



Acide urique — Alloxane — Urée

L'alloxane est décomposé par la chaleur avant sa fusion. Il est soluble dans l'eau et dans l'alcool. Il donne avec l'eau des hydrates, à 1 et 4 H^2O. Selon Bilmann, l'hydrate d'alloxane à une molécule d'eau se formerait par suite de la dissociation de l'alloxanthine (équilibre rédox).

Sa solution dans l'eau donne une liqueur à réaction acide, à saveur astringente, tachant peu à peu la peau en rouge pourpre, se colorant en bleu indigo par les sels ferreux. D'ordinaire, ses cristaux exposés à l'air se colorent spontanément en rouge par altération lente avec formation d'alloxanthine, d'acide parabanique et de gaz carbonique ; cette altération est plus rapide à chaud ; elle est due à ce que les cristaux sont chargés de traces d'acide azotique ; les cristaux d'alloxane se conservent inaltérés.

L'alloxane est peu toxique. Sa concentration inhibitrice au développement des bactéries est supérieure à 1 %.

Son caractère acide lui permet de s'associer aux métaux, c'est ainsi que l'on a étudié l'action toxique de combinaisons de l'alloxane et du cadmium.

Acidité de l'alloxane : constantes de dissociation

L'alloxane se comporte comme un acide bibasique. Nous avons cherché dans la littérature les valeurs de ses constantes de dissociation afin de fixer les limites de nos recherches spectrales. Nous avons trouvé à propos de l'équilibre d'oxydo-réduction entre l'acide diallurique, l'alloxane hydraté et l'alloxanthine des chiffres proposés par Richardson et Cannan (12).

Ils indiquent comme première dissociation $K_1 = 6{,}31.10^{-8}$

$$p\ K_1 = 7{,}2.$$

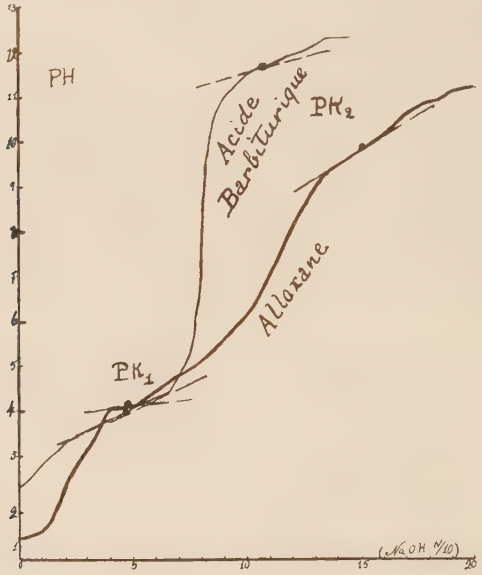
Et pour la seconde dissociation $K_2 = 1.10^{-10}$

$$p\ K_2 = 10.$$

Nous n'avons pu avoir l'origine de ces constantes, car nous n'avons pu nous procurer le mémoire de RICHARDSON.

Nous avons mesuré les constantes de dissociation en opérant sur le produit dont nous disposions. Pour cela, nous avons fait une solution décimolaire d'alloxane en dissolvant 710 mg. du produit dans 50 cc. d'eau distillée. Nous avons employé le montage de VLÈS et GEX (à l'électrode à antimoine), et mesuré point par point la force électromotrice de l'électrode en ajoutant dans 10 cc. de solution d'alloxane, NaOH N/10 par centimètres cubes.

Le graphique 4, représente nos résultats expérimentaux.



Graphique 4.

Le pH initial de la solution d'alloxane était de 1,2 ; il s'agit donc d'une solution fortement acide. La courbe décèle deux points d'inflexion, l'un à PH = 4,1, l'autre à PH = 10,2. Nous n'avons absolument rien observé vers pH = 7, aucun point d'inflexion, aucune modification de la courbe. La courbe que nous avons trouvée et qui représente la saturation classique d'un acide bibasique, donne pK_2 bien en accord avec RICHARDSON ; quant au pK_1, nous le trouvons à 4,1.

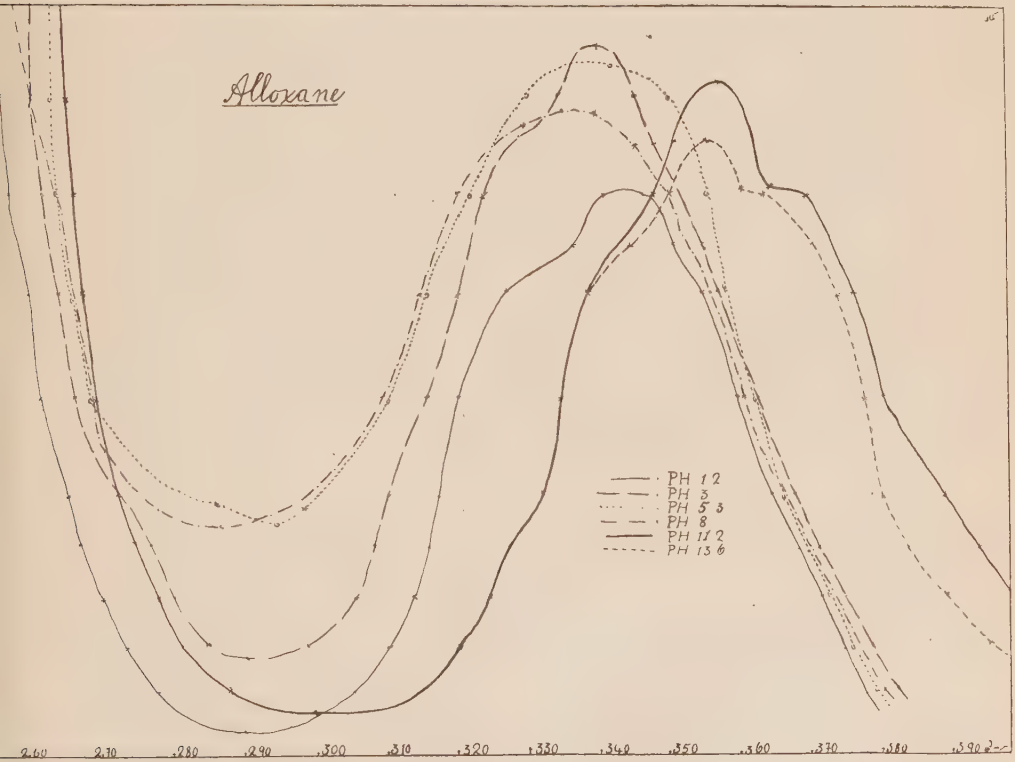
Nous allons voir que les mesures optiques confirment cette opinion.

La mesure des pK par électrométrie est assez sûre. Les chiffres pour être exacts devraient être corrigés de l'activité, du volume et de la soude libre Carpéni (13). Mais cela n'est pas nécessaire, la précision de ces mesures suffit largement à nos besoins.

Absorption ultra-violette

Nous avons opéré pour ces mesures avec des solutions M/1000 ; la liqueur était, en effet, peu absorbante ; il faut opérer avec des solutions relativement concentrées.

Ces tracés sont inscrits dans la figure 5 où le coefficient d'absorption K est porté en fonction de λ.



Graphique 5.

On observe une forte absorption dans l'ultra-violet éloigné, la courbe descend rapidement vers λ 270 mμ. On y remarque un minimum d'absorption vers λ 290.

La courbe présente ensuite un maximum vers λ 340, puis elle redescend vers λ 390 ou λ 400. On n'observe pas de structure fine.

On voit, par contre, une modification progressive de la courbe au fur et à mesure que le pH croît. En particulier à pH 1, 2, entre 340 et 350 mμ, on observe une légère éminence vers la droite du maximum. Cette éminence disparaît à pH 5 et pH 8, elle réapparaît mais du côté gauche du grand maximum aux PH 11 et 13.

Les trois courbes à { pH 1,2 / pH 5,3 / pH 13,6

semblent caractériser trois états moléculaires : celui de la molécule acide non dissociée à pH 1,2. Celui de la molécule dissociée sur la première fonction acide à pH 5. Celui de la molécule totalement dissociée à pH 13,6.

Nous avons trouvé que l'absorption limite vers les plus grandes longueurs d'onde s'approche beaucoup du visible, c'est ainsi qu'une solution assez concentrée d'alloxane, sous une épaisseur de quelques centimètres est nettement teintée en jaune verdâtre, par suite d'un début d'absorption des rayons visibles violets. Les substances à molécule simple présentant un effet aussi net d'absorption dans le très proche visible, sont assez rares pour que le fait mérite d'être signalé. Il tient, sans doute, à l'exagération du nombre des groupements chromophores NH et CO dans la molécule.

Essai de décomposition de la courbe d'absorption en éléments simples

Nous avons tenté de décomposer la courbe que nous avons obtenue en éléments plus simples pour les mettre en rapport avec ce que nous savons, par ailleurs, de la constitution et de la dissociation. Tout d'abord, d'où vient une si forte absorption d'un corps exempt de doubles liaisons ?

On peut penser que l'existence des groupes CO en grande abondance dans la molécule permet des résonnances. Cependant,

l'absorption moléculaire propre au groupe CO seul est faible, de l'ordre de 15. Nous observons ici des absorptions au maximum ε_m, de l'ordre de 10.000, ce qui dépasse de beaucoup ce qu'on peut attendre de quatre groupes CO. Il est vrai que l'absorption comme l'acidité est exaltée par la cyclisation.

Nous avons un point de comparaison avec l'acide rhodizonique qui possède une forte acidité sans carboxyles. Les λ du maximum d'absorption que présente l'acide rhodizonique sont pour la forme ionisée une fois, et ionisée deux fois, de λ 328 et λ 364, donc du même ordre de grandeur que ceux que nous observons pour l'alloxane.

λ_m 348	pour la molécule entière		— effet —
λ'_m 338	—	ionisée une fois	hypsochrome
λ''_m 355	—	ionisée deux fois	bathochrome

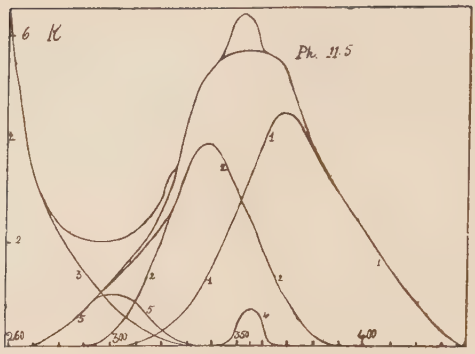
Nous avons été frappés de la grandeur de cet écart pour la seconde ionisation sur l'effet bathochrome : il est impossible de se faire une opinion sur ce point et de le mettre en rapport avec la seule dissociation, car les avis des auteurs sont très partagés : V. Henri prétendant que l'ionisation a un effet bathocrome, d'autres ne partageant pas cette opinion.

Nous avons abordé le problème d'une autre manière par un essai de décomposition de la bande d'absorption.

Tout d'abord, la partie descendante à λ 270 appartient à une forte bande d'absorbtion dans l'ultra-violet lointain et reste constante dans tous les états de la molécule. D'autre part, la courbe descendante vers les grandes longueurs d'onde, à λ 390, est également constante jusqu'à pH 11, c'est-à-dire jusqu'à la fin de l'achèvement de la deuxième ionisation. On peut donc admettre, avec un certain degré de vraisemblance, l'indépendance de la forme de ces deux branches vis à vis des modifications de la molécule (figure 6).

On peut, à partir de ces deux branches, prolonger jusqu'à l'axe des abscisses (absorption O) la branche descendante et reproduire en particulier pour λ 390 une courbe en cloche symétrique qui servira de base aux décompositions ultérieures.

On trace ainsi les courbes 1 et 3 par différence vis-à-vis de la courbe générale, on tire la courbe 2. Cette courbe, obtenue à partir de 1 et la courbe générale descendante, ne permet



Graphique 6.

pas d'en retrouver la branche montante : il faut ajouter une petite courbe 5. Enfin, une petite absorption 4 s'ajoute à 1 et 2 pour donner la courbe générale. L'ensemble est reproduit sur le graphique 6

On peut donc dire que la courbe générale entre λ 230 et λ 320, c'est-à-dire dans le creux, est formée de la courbe 5, à laquelle viennent s'ajouter les pieds de 1, 2 et 3.

Le sommet de la courbe générale est formé de la somme des courbes 1, 2 et 4.

Cette décomposition peut paraître arbitraire, cependant elle s'appuie sur deux faits simples.

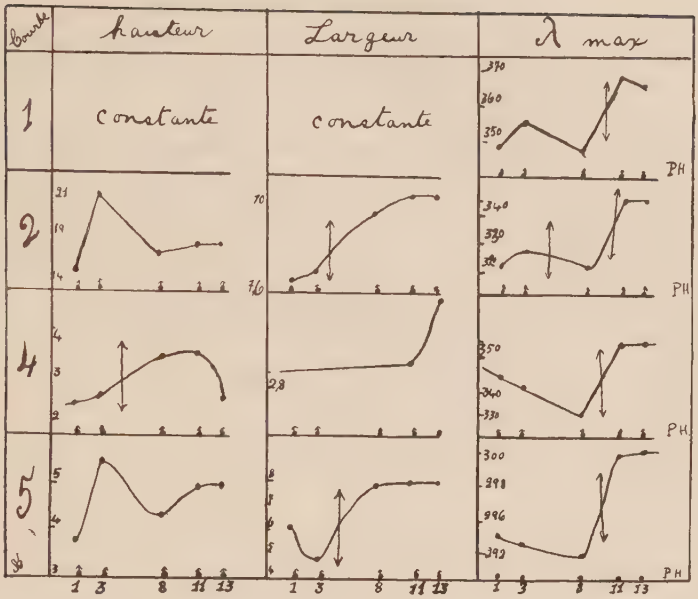
L'absorption dans l'ultra-violet lointain se termine pour toutes les courbes en 3 ; pour le proche ultra-violet elle se termine pour toutes les courbes en 1.—1 et 3 forment les bases de la courbe générale, 2 s'en déduit immédiatement, 4 et 5 sont des compléments qui représentent le petit maximum supérieur et l'épaulement entre λ 320 et λ 330.

Variations en fonction du pH

Selon cette technique, on décompose pour chaque pH la courbe générale en ses constituants dont on mesure la hauteur, la largeur (c'est-à-dire la largeur prise à mi-hauteur, comme il est de règle pour les courbes d'absorption), et la longueur d'onde maximum (1).

Portées en fonction du pH ces grandeurs, pour les courbes 1, 2, 4 et 5, font l'objet du graphique 7.

(1) *N.-B.* — Voir pour la théorie : Bruhat et Pauthenier (14).



Graphique 7.

On observe deux groupes de transformation : pH 1 à 8 et pH 8 à 14. Des variations importantes vers pH 3 et 4 et vers pH 10. Or, les pH de l'alloxane sont 4,1 et 10,2 ; ce sont donc des changements dus à l'ionisation.

Or, on peut chercher quelle est l'influence des pK sur les constituants. Tout d'abord, notre mode de décomposition laisse toujours apparaître la bande 4. (Certains auteurs écriraient que la bande 4 est instable, qu'elle disparaît aux pH 5 et 8, mais nous ne partageons pas cette manière de voir).

Les courbes 2 et 5 sont très sensibles au pK_I.

La courbe 4, au contraire, est insensible.

Toutes les courbes sont très sensibles au pK_2 ; cependant, pK_I est beaucoup plus apparent sur la courbe de saturation que pK_2. Au-delà de pK_2 sur la courbe de saturation, on serait tenté de marquer un troisième point pK_3 vers pH 11 ; mais il n'y a dans la formule que deux hydrogènes substituables. Or, l'examen du graphique des λ maximums décèle une variation importante à pH 11.

Transformations moléculaires

D'après les pK et les constituants de l'absorption, nous pouvons indiquer les états suivants :

Vers pH 3, une modification de la hauteur et de la largeur des courbes 2 et 5. Nous interprétons cette modification survenant avant le premier pK comme une modification des NH. Tant que le milieu est fortement acide, la molécule est intacte. Une diminution de l'acidité peut faire jouer les éléments de l'eau ou de l'acide : nous interprétons ce point de transformation à pH 3 par la formation d'hydrates d'ammonium, ou de chlorhydrates d'ammonium.

A pH 4, des modifications de la largeur des courbes 2 et 5 accompagnent la première ionisation.

La seconde ionisation intéresse également 2 et 5 dont les λ max sont fortement affectés.

Attributions des constituants de l'absorption

La branche ascendante qui s'élève rapidement vers les courtes longueurs d'onde (branche 3), doit être attribuée aux quatre CO de la molécule. En effet, la bande d'absorption de CO est à 290 dans CH^3COCH^3, elle passe à 205 dans $CH^3 — COOH$.

Par analogie avec les branches descendantes des noyaux (pyridine 275, acide nicotinique 290), nous attribuons la branche descendante, donc le constituant 1, aux noyaux à 6 atomes.

Les constituants 2 et 5 sensibles à toutes les ionisations, seraient rattachés aux NH.

La mesure de l'absorption dans un solvant autre que l'eau permettrait de se rendre compte de la valeur de ces attributions ainsi que de la part du pouvoir inducteur spécifique de ce solvant dans la formation des hydrates ou des chlorydrates d'ammonium.

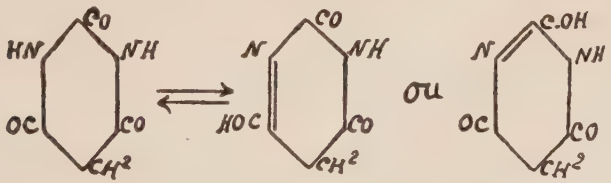
CINQUIEME PARTIE

L'ACIDE BARBITURIQUE (*)

$C^4H^4N^2O^3 = 128$

A. — **Propriétés.**

D'après la formule indiquée ci-dessous I, on voit que c'est aussi un acide non carboxylé. L'H mobile semble lié à l'azote. Cependant, on peut se demander avec encore plus de vraisemblance que pour l'alloxane si l'acidité ne serait pas due à l'ionisation d'une fonction énolique (II ou III).



I II III

Deux faits militent en faveur de cette thèse : d'abord la saturation par la soude est grandement affectée par des substitutions portant sur les hydrogènes de CH^2 : c'est ainsi que le véronal

(*) Un échantillon d'acide barbiturique nous a été aimablement adressé par la maison Rhone-Poulenc, à laquelle nous adressons nos remerciements.

permet une substitution d'un hydrogène acide par un sodium (Véronal sodique), mais l'opération ne va pas plus loin, l'acidité de la molécule étant épuisée : la polarité devient électropositive et la seconde neutralisation ne se fait plus. Il semble donc que l'altération de la polarité de CH^2 entraîne l'interdiction pour les CO intermédiaires d'acquérir la position énol.

Il en est tout autrement pour l'acide barbiturique, acide fort, dont voici, par comparaison avec l'acide chlorhydrique, la conductivité moléculaire Λ à 25° pour la dilution 1/1000 :

Acide chlorhydrique $\Lambda = 420$

Acide barbiturique $\Lambda = 104$

On voit que la solution est fortement acide, la dissociation atteignant le quart de celle de HCl.

L'acide barbiturique en solution aqueuse a été étudié par Castille et Ruppol (10), et comparé au spectre de l'acide parabanique et de l'acide cyanurique.

Castille interprète autrement l'énolisation de l'acide barbiturique. Il pense que ce sont les hydrogènes de CH^2 qui viennent énoliser les CO voisins et à l'appui de cette opinion, il présente le spectre d'absorption du luminal et du véronal : la bande caractéristique de l'acide barbiturique à λ 245 disparaît dans ses dérivés. Cette interprétation expliquerait la disparition de la bande par impossibilité de l'énolisation du fait de la disparition des hydrogènes labiles de CH^2.

Cependant, le véronal ne devrait manifester aucune acidité. De même, les substitutions de radicaux neutres (chaînes aliphatiques), ou polarisés négativement (à noyaux benzéniques), devraient avoir un certain retentissement sur le spectre d'absorption et sur l'acidité des produits.

L'étude a été entreprise au point de vue spectrographique par Florence (11) et ses collaborateurs qui ont comparé les spectres d'absorption de la :

phényl-éthyl-malonylurée		(Gardénal).
diallyl	—	(Dial).
butyl-éthyl	—	(Sonéryl).
diéthyl	—	(Véronal).
acide urique		

Florence montre que ces substances ne présentent plus de bande caractéristique, mais offrent une absorption croissant

d'environ 1 unité et demie de log ε pour 300 UA de variation de λ. Cette absorption se déplace vers les grandes longueurs d'onde (effet bathochrome) quand le pH augmente.

L'auteur leur attribue une forme cétonique en milieu acide et une forme énolique en milieu alcalin.

S'il est possible d'attribuer avec CASTILLE une forme énolique en provenance de CH^2 à l'acide barbiturique, on ne voit pas comment dans les dérivés cette forme énolique peut provenir de CH^2, puisque les deux hydrogènes sont substitués. Il faut bien admettre que le carbone uréïque s'énolise aux dépens de l'azote et c'est déjà à cette interprétation que CHARONNAT était arrivé pour expliquer la formation du véronal monosodique. L'hydrogène de l'un des azotes donne la forme énol, l'autre azote acquérant des propriétés électro-positives.

B. — **Constantes de dissociation.**

Nous avons voulu dans la présente recherche, compléter les observations de CASTILLE en étudiant l'absorption ultra-violette de l'acide barbiturique en fonction du pH, car un autre auteur : GOMEZ (15), a trouvé que la courbe d'absorption de l'acide barbiturique est différente de celle des hypnotiques que l'on obtient en partant de lui.

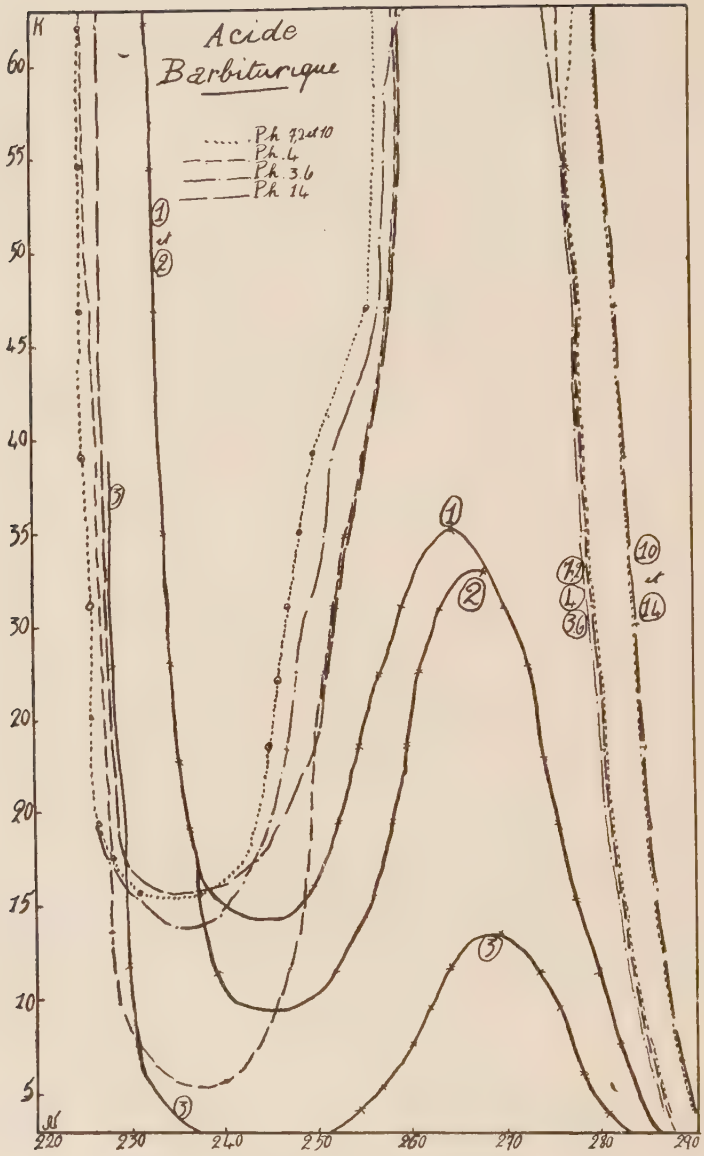
Nous avons, tout d'abord, construit la courbe de saturation par la méthode électrométrique. Comme pour l'alloxane, nous avons saturé, peu à peu, 10 cc. d'une solution M/10 d'acide barbiturique. La tension de l'électrode d'antimoine a été mesurée à chaque affusion de 1 cc. de NaOH N/10. Le graphique 4, page 34, représente la saturation qui décèle deux points d'inflexion, l'un à pH : 4, l'autre à pH : 11,6. Ce sont les pK_1 et pK_2 de l'acide barbiturique.

La solution initiale M/10 a un pH de 2,2 ; la solution M/5000 a un pH de 3,6 et la solution M/20000 un pH de 4,4.

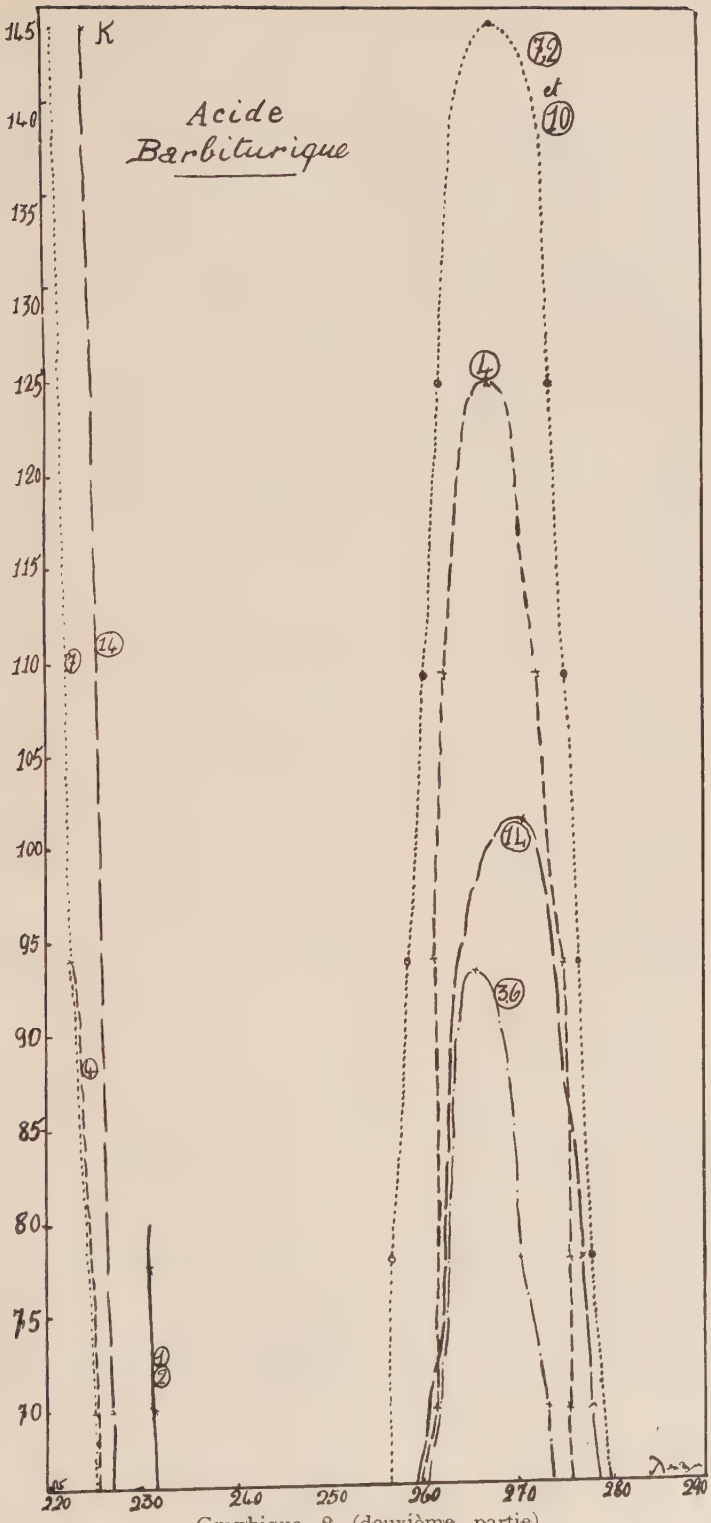
C. — **Spectre ultra-violet.**

L'absorption ultra-violette a été mesurée aux pH suivants : 1, 2, 3, 3,6, 4, 7,2, 10 et 14.

Le graphique 8, en deux parties, montre les variations très fortes du coefficient K qui à λ 270 varie de 1,5 à pH 3, jusqu'à 14,5 à pH 7 et 10. Les valeurs correspondantes de l'extinction moléculaire ε_m sont 500 à pH 3 et 19.000 à pH 7.



Graphique 8 (première partie)



Graphique 8 (deuxième partie)

Cette variation, fait très remarquable, se produit dans un très étroit intervalle de longueurs d'onde, de 250 à 290 UA. On a donc affaire ici à une bande très étroite centrée sur λ 270.

D. — **Molécule initiale et ionisation simple.**

L'examen de ce faisceau de courbes permet de déceler d'importantes régions de pH qui affectent d'une manière différente les parties de la courbe d'absorption.

Les courbes relatives aux solutions acides, c'est-à-dire pour la molécule entière non dissociée forment de pH 1 à 3 un faisceau homogène dans lequel minimum et maximum restent centrés sur 245 et 275 mμ. A vrai dire, on observe un léger effet bathochrome se manifestant sur le sommet de la courbe, lequel passe de λ 264 à pH 1 à 267 à pH 2 et 270 à pH 3. Nous pouvons qualifier ce déplacement d'*effet d'ionisation simple*. Corrélativement, les absorptions aux sommets restent faibles, K passant de 34 à 32, puis à 14, ce qui donne, pour l'extinction moléculaire maximum ε_m, les valeurs successives : 1.000, 890, 630.

Cette absorption doit être attribuée aux CO contenus dans la molécule et auxquels appartient une absorption moléculaire faible, de l'ordre de 15. Pour les quatre CO de la molécule, on aurait donc 60 auxquels il faut ajouter une absorption plus forte due au noyau, car cette absorption peut être attribuée aux passages électroniques facilités dans cette grosse molécule condensée par l'accumulation des chromophores CO et NH.

Quoi qu'il en soit, de l'origine de cette absorption, elle reste faible en regard de ce qui se passe dans le deuxième stade de pH.

E. — **Enolisation.**

De pH 3 à pH 4, des phénomènes extraordinaires se déclanchent dans la molécule et semblent atteindre leur maximum à pH 7. Brusquement de 3 à 4, l'extinction moléculaire maximum passe de 630 à 16.000. puis à 19.000 pour pH 7.

Pour trouver un exemple d'une variation aussi aiguë dans un aussi étroit intervalle de λ il faut comparer l'acide barbiturique à l'acide rhodizonique qui présente une absorption moléculaire de l'ordre de 10.000 (13).

On ne peut ici aussi expliquer autrement l'apparition d'une telle absorption que par la formation de groupes énoliques COH.

Pour tenter une analyse plus fine de l'intervalle de pH 3 à 7, nous avons utilisé la technique de VLÈS qui consiste à évaluer les rapports φ des coefficients d'absorption K pour des λ bien choisis, de façon à faire intervenir à la fois les effets bathochromes et les variations de l'extinction moléculaire. On trouvera dans le tableau (II) les valeurs trouvées par nous pour les rapports

TABLEAU II

λ	232	256 min	266 max	274
pH	K_I	K_2	K_3	K_4
1	62,4	26	35	23
2	62,4	15,4	33	23
3	5	5	13	12
3,6	15	45	93	65
4	6,5	42	125	96
7	15,5	47	145	120
10	15,5	47	145	120
14	16	42	101,5	94
	$\varphi_I = \frac{256}{232}$	$\varphi_2 = \frac{266}{256}$	$\varphi_3 = \frac{266}{274}$	$\varphi_4 = \frac{266}{232}$
1	0,4	1,35	1,5	0,56
2	0,25	2,1	1,42	0,53
3	1	2,6	1,08	2,6
3,6	3	2,1	1,43	6,2
4	6,45	3	1,3	19
7	3	3,1	1,2	9,3
10	3	3,1	1,2	9,3
14	2,6	2,9	1,08	6,35

$$\varphi_I = \frac{K_2}{K_I} \qquad \varphi_2 = \frac{K}{K_2} \qquad \varphi_3 = \frac{K_3}{K} \qquad \varphi_4 = \frac{K_3}{K_I}$$

Le lecteur pourra, s'il le désire, reproduire les graphiques correspondants de φ en fonction du pH. Voici ce qu'il peut observer :

Le rapport φ_I varie régulièrement jusqu'à pH 4, puis reste ensuite constant.

La branche de gauche de la courbe d'absorption est donc sensible à l'énolisation seule et non aux ionisations. Les branches ascendante et descendante de part et d'autre du maximum décèlent des variations importantes entre pH 3,6 et pH 4 ; c'est-à-dire lors de la première ionisation,

Il semble donc que l'énolisation installée vers pH 3,6, conduise à une forte variation de l'absorption ; mais au-delà, les ionisations subséquentes modifient l'absorption. Enfin, de faibles modifications se produisent lors de la deuxième ionisation ; l'extinction moléculaire maximum α_m passant de 19.000 pour le pH 4 à 7.000 pour le pH 14. (Tableau III).

TABLEAU III

pH	ε_m
1.....	450
2.....	400
3.....	300
3,6.....	6.000
4.....	9.000
7,2.....	18.000
10.....	18.000
14.....	8.000

De telles variations sont parfaitement compatibles avec l'ionisation seule portant sur les fonctions énoliques.

F. — **Etats moléculaires.**

Quelle origine devons-nous attribuer à l'hydrogène ? L'idée de Castille suivant laquelle le CH^2 ferait les frais de l'énolisation paraît la plus probable, mais, comme nous l'avons montré, elle est en contradiction avec l'ionisation du véronal. Une étude détaillée du véronal sodique pourrait peut-être donner des indications, car les études de Florence s'arrêtent à pH9 ; la seconde ionisation barbiturique n'est pas atteinte et la courbe d'absorption du véronal montre à λ 282 un épaule-

ment qui pourrait être l'amorce d'un phénomène plus accentué à des pH plus élevés.

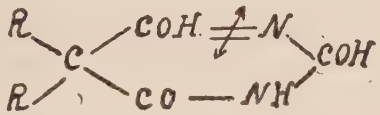
Le tracé de φ_3 correspondant au rapport des coefficients d'absorption au maximum et sur la branche descendante vers les grands λ, laisse prévoir quatre états moléculaires différents :

De pH1 à 3 que nous attribuons à la molécule en CO.

3 à 3,6	—	à la molécule en voie d'énolisation avant pK_I.
3,6 à 7	—	à la molécule énolisée et ionisée une fois.
7 à 14	—	à la molécule ionisée deux fois.

Il ne semble pas que des faits remarquables dussent se produire de pH10 à 14. les courbes d'absorption s'emboîtant bien les unes dans les autres, leurs variations paraissent bien ne ressortir que de l'ionisation.

Un fait d'ordre chimique paraît militer en faveur de l'énolisation du véronal par l'hydrogène de l'azote : le véronal sodique est hydrolysable ; le noyau barbiturique se rompt entre l'azote et le carbone malonique et le carbone uréique : on obtient le diéthylmaloxylurate de sodium. Cette rupture interviendrait sur la double liaison énolique entre l'N et le C correspondant.



En résumé, alors que l'alloxane nous a montré une modification de l'absorption en rapport avec l'ionisation seule, l'acide barbiturique présente une absorption sélective remarquable produite par un phénomène d'énolisation. Ces fonctions acides de l'alloxane sont dues à l'hydrogène de l'azote, celles de l'acide barbiturique sont dues à l'hydrogène énolisé provenant sans doute du CH^2 malonique.

Comme pour l'alloxane, l'absorption dans un autre solvant que l'eau serait intéressante, car on pourrait se rendre compte de l'effet de l'eau intervenant par son grand pouvoir diélectrique sur l'énolisation.

SIXIEME PARTIE

LA THÉOBROMINE ET LA THÉOPHYLLINE

Propriétés générales.

Toutes les bases xanthiques se rattachent aux corps que nous venons d'étudier, d'une part, par l'acide parabanique du cycle pentagonal, d'autre part, par l'alloxane du cycle hexagonal.

L'acide parabanique en solution aqueuse a été étudié par Castille. Son absorption, analogue à celle du pyrrol est peu intéressante, car elle présente une ascension assez rapide de λ 295 à λ 280, log. ε croissant de 0 à 1,75. Puis l'ascension est plus lente de λ 280 à λ 210 où log. ε passe de 1,75 à 2,75. Il n'y a ni structure fine, ni absorption sélective.

La caféine, la théobromine et la théophylline dans l'eau, ont été étudiées par ce même auteur. Les trois courbes s'emboîtent l'une dans l'autre, présentent un minimum, puis un maximum. C'est la caféine qui a la plus forte absorption avec le minimum le moins profond ; puis vient la théobromine et enfin la théophylline.

L'étude a été reprise par Lainé (16) qui disposait d'un montage sensible avec dispositif enregistreur spectrophométrique de l'opacité des clichés.

Un tel dispositif permet l'observation facile des structures fines qui ont échappé à Castille et que nous n'avons, nous-mêmes, pas pu atteindre par notre méthode de mesure. Les

graphiques présentés par Lainé accusent des bandes de structure fine le long de la branche descendante venant des courtes longueurs d'onde et surtout au voisinage du sommet de la courbe d'absorption.

Les petites bandes de structure fine se placent au même endroit que la bande 4 de l'alloxane. Il n'est pas irraisonnable de les attribuer au noyau hexagonal.

La théobromine : $C^7H^8N^4O^2 = 180,096$

La théobromine est un alcaloïde découvert en 1841 par Waskresensky dans les semences de cacao (*Theobroma cacao*) et étudié par Strecker, ainsi que par E. Fischer. La théobromine a été rencontrée en faible quantité dans le thé de l'Himalaya, dans la noix de kola (*Sterculia acuminata*) et dans le guarana, préparation provenant des semences du *Paullinia sorbilis*.

La théobromine forme des aiguilles microscopiques incolores, rhombiques, et présente une saveur amère. Elle se sublime à 260° sans fusion préalable et sans décomposition notable. Elle est soluble dans 3.282 parties d'eau à 18° et 148,5 parties d'eau à 100°. Ses dissolutions sont neutres et inactives sur la lumière polarisée. Elle est toxique ; son action physiologique est voisine de celle de la caféine, administrée aux animaux, elle passe dans l'urine à l'état de 7-méthylxanthine. Elle se combine aux acides et aux bases.

La théobromine, comme la plupart des dérivés de la purine, joue tantôt le rôle d'acide faible, tantôt celui de base faible. On connaît le chlorhydrate de théobromine, peu stable, et on connaît les théobrominates mieux définis et stables.

La théophylline : $C^7H^8N^4O^2 + H^2O = 198,112$

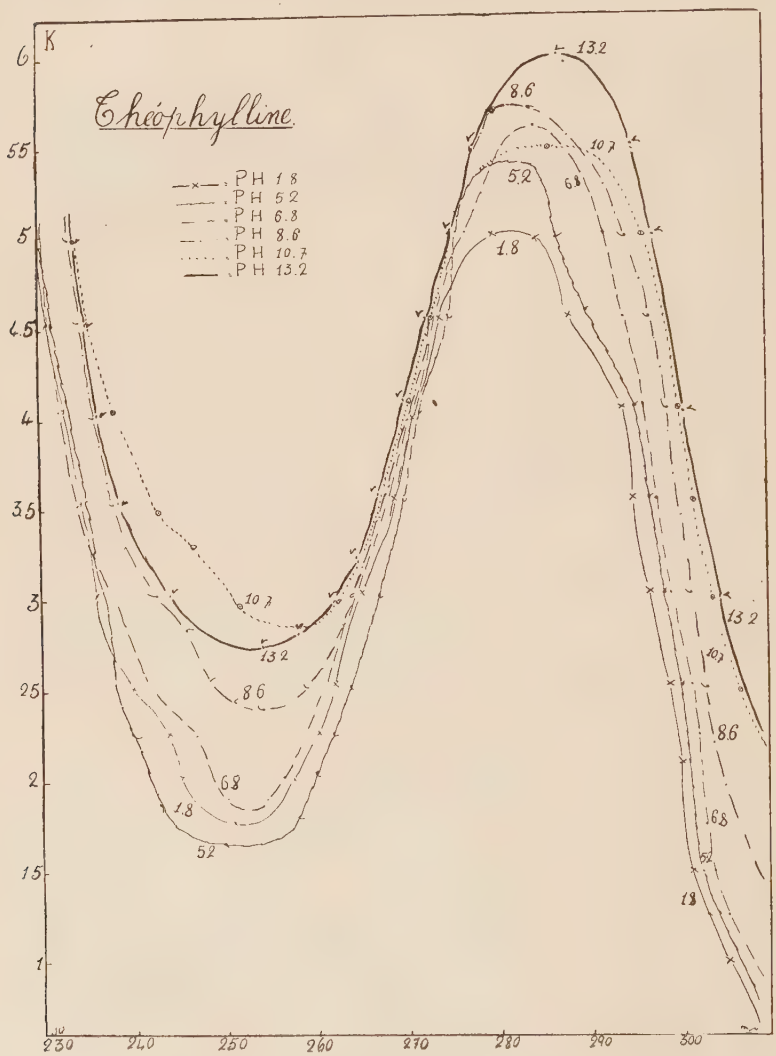
La théophylline est un alcaloïde découvert dans le thé par Kossel ; elle s'accumule dans les résidus de l'extraction de la caféine des feuilles de thé.

La théophylline constitue des petites tables minces, rhomboïdales obliques ; sèche, elle fond à 264°. Elle est soluble dans l'eau chaude, peu soluble dans l'alcool froid. Evaporée avec l'eau de chlore, elle laisse un résidu rouge écarlate, que l'ammoniaque fait passer au violet.

Les deux alcaloïdes diffèrent l'un de l'autre par la place

des groupes CH^3. Dans la théophylline, tous les azotes des groupes NH du noyau pentavalent sont substitués.

Dans la théobromine un CH^3 appartient au groupe hexavalent, un autre au noyau pentavalent. Nous avons procédé à des mesures systématiques pour chercher l'effet de la place des groupes CH^3, ou autrement dit pour savoir si l'ionisation possible sur le noyau pentavalent dans la théophylline et sur le



Graphique 9.

noyau hexavalent dans la théobromine, entraîne des modifications de l'absorption suivant le pH.

Spectre ultra-violet de la théophylline.

Nous avons travaillé avec des concentrations de M/10.000 et M/20.000 à pH égaux, la substance étant assez absorbante dans l'ultra-violet moyen. Nous avons retrouvé l'allure générale déjà observée par les auteurs précités. Les mesures ont été répétées à six valeurs du pH : 1,8, 5,2, 6,8, 8,6, 10,7, 13,2.

La figure 9 représente cette absorption dont nous pouvons rattacher les variations au seul effet d'ionisation. Pour aucune valeur de pH nous n'observons une forte absorption sélective comme pour l'acide barbiturique.

Il y a un effet bathochrome de l'ordre de 100 UA° pour 14 unités pH, donc peu accentué.

Théophylline. — Etats moléculaires.

Les déformations des courbes appartiennent à deux ordres de phénomènes : un déplacement d'ensemble vers le rouge au fur et à mesure que le pH croît ; en même temps, une déformation progressive vers le haut, c'est-à-dire une absorption croissante.

Pour rechercher les domaines de pH caractérisant les aspects de la molécule, nous avons choisi six valeurs de λ pour lesquelles nous avons mesuré les rapports φ d'absorption.

On trouvera dans le tableau IV les calculs faits pour ces rapports. Le lecteur aura ainsi la possibilité de reproduire les graphiques correspondants.

Les valeurs de λ 237 et 240 appartiennent à la branche descendante de l'ultra-violet lointain.

λ 250 et λ 280 correspondent respectivement au minimum et au maximum.

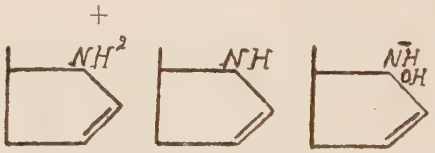
λ 271 et λ 300 se placent vers le milieu de la branche montante et de la branche descendante.

Les tracés φ_2 et φ_3 présentent des points singuliers vers pH 4 et pH 11. Il est probable qu'il y correspond des pH d'ionisation que nous n'avons pas trouvés dans la littérature, ni eu le loisir de mesurer.

TABLEAU IV

λ	237	240	252	271	284	300
Ph	K^1	K^2	K^3	K^3	K^3	K^3
1,8	27	25	18,5	40,5	50	18
5,2	30	22	16,5	40	54	24
6,8	31	27	18,5	40,5	56	26
8,6	32	32	24	41	57	30
10,7	38	38	29,5	42	55	34
13,2	42	33,5	27,5	41	60	39
	φ^1 K^1/K^3	φ^2 K^2/K^3	φ^3 K^3/K^3		φ^4 K^3/K^3	φ^5 K^3/K^3
1,8	0,665	0,615	0,445		1,24	0,445
5,2	0,75	0,55	0,41		1,35	0,60
6,8	0,765	0,67	0,46		1,38	0,64
8,6	0,78	0,78	0,58		1,39	0,73
10,7	0,91	0,91	0,70		1,31	0,81
13,2	1,02	0,81	0,67		1,46	0,95

On peut donc dire que le minimum correspond probablement à l'ionisation sur le cycle pentavalent selon le schéma :



pH 1 à 4 4 à 11 11 à 14

Le graphique φ^4 présente un point singulier au pH 11.

Le graphique φ^5 donne presque une droite : il y a un élargissement régulier de l'absorption sélective ayant 284 pour axe, au fur et à mesure que le pH augmente.

Dans le cycle hexavalent, les azotes sont tous bloqués ; les CO ont une absorption invariable. Le cycle hexavalent paraît hors de cause. On peut donc déceler trois états moléculaires que nous proposons de mettre en rapport avec le changement de polarité de l'azote imide du cycle pentavalent.

Les imides — en particulier ceux des acides bibasiques — ont une fonction acide nette. Ici, l'azote — NH — se trouve placé entre le noyau de l'alloxane à caractère électro-négatif

et CH, mais le caractère électropositif de CH doit être renforcé par le voisinage de l'azote et de la double liaison.

On conçoit donc la polarité mal définie et variable avec les circonstances de NH.

Le tracé général ne décèle donc rien d'autre qu'un noyau assez rigide dont l'absorption est peu modifiée par le changement de polarité de l'azote NH du noyau pentagonal.

L'observation attentive des courbes montre qu'un épaulement symétrique par rapport à λ 240 existe jusqu'à pH 8,6 sur la courbe descendante et jusqu'à pH 5,2 seulement près du sommet.

Cet épaulement disparaît partout aux pH alcalins 10,7 et 13,2. Ceci peut s'interpréter par la considération des constituants d'absorption : un élément ayant λ 240 pour axe se déplacerait par effet hypsochrome ; l'élément symétrique ayant λ 284 pour axe se déplacerait par effet bathochrome.

Pour interpréter ce dernier cas, faisons une comparaison avec la fixation d'un groupe OH sur l'élément CH — CH ; c'est un effet bathochrome. La fixation de OH sur NH expliquerait le second déplacement. Nous n'avons pas d'opinion nette sur la raison du déplacement du premier constituant : il s'agit peut-être de l'effet secondaire de OH sur la double liaison voisine — CH = N —.

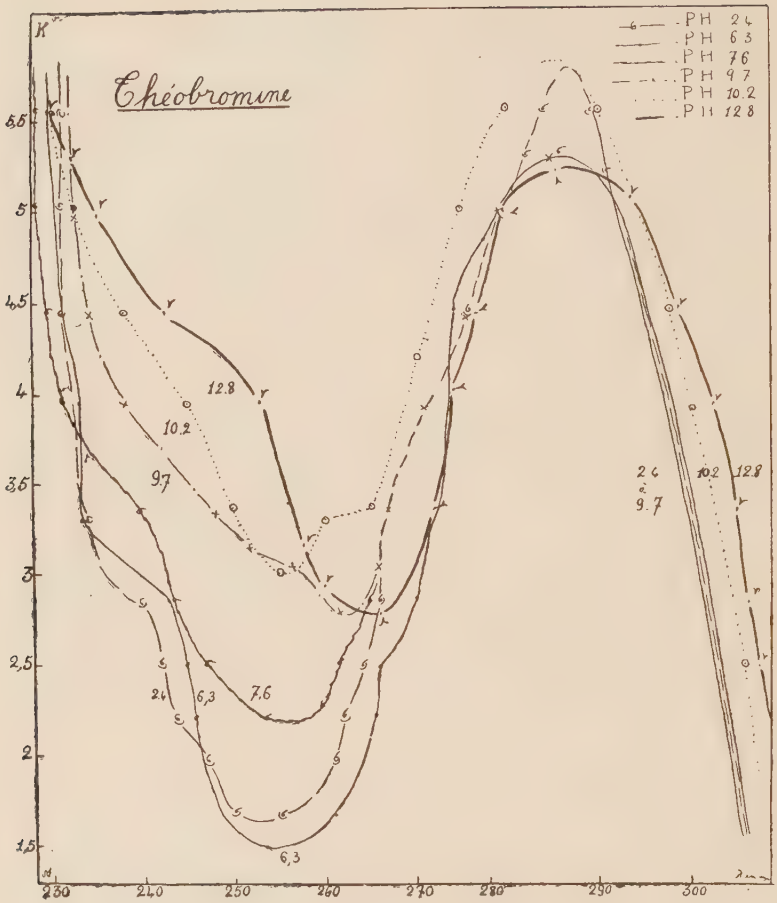
Théobromine. — Etats moléculaires.

Nous avons travaillé avec des solutions M/10.000. Un seul cliché donnait le tracé dans son entier. Les mesures ont été faites aux pH 2,4, 6,3, 7,6, 9,7, 10,2, 12,8. Le graphique n° 10, représente les courbes obtenues.

Au premier coup d'œil, et par opposition à la théophylline, on distingue deux aspects nettement différents, selon qu'il s'agit de la branche descendante en provenance des courtes longueurs d'onde d'une part, et le tracé du maximum d'autre part.

La première branche (qui confine au minimum) est très sensible au pH ; l'absorption dans cette branche augmente et offre un effet bathochrome avec l'augmentation du pH.

L'autre branche, au contraire, reste remarquablement fixe, sauf deux augmentations du maximum à pH 6 et 10,2. L'effet



Graphique 10.

bathochrome ne se manifeste sur la dernière branche descendante qu'à partir de pH 9,7.

Rapports d'absorption.

Il y a donc deux parts dans l'absorption ; nous avons examiné les variations entre 230 et 270 par les calculs des rapports d'absorption.

pH	238 K_I	254 K_2	266 K_3	$\varphi_1 \frac{K_2}{K_I}$	$\varphi_2 \frac{K_2}{K_3}$	Km
2,4	29	15	25	0,52	0,60	15
6,3	31	16,5	30	0,53	0,55	16,5
7,6	34,5	24	30	0,70	0,80	22
9,7	39,5	31	28	0,78	1,10	28
10,2	44,5	30,5	35	0,68	0,87	30
12,8	47	37,2	28	0,80	1,34	28

Les pH remarquables sont 6 et 10.

L'absorption K_2, mesurée à λ 240, croît de plus en plus vite jusqu'à pH 10.

L'absorption au minimum Km subit deux variations à pH 6 et 10.

Voici les longueurs d'onde des constituants d'absorption pour la courbe à pH 2,4.

	Hauteurs en unités K	Largeur en m μ	Max en m μ
1	20,5	23,2	292
2	15,9	23,2	275
3	12,7	15,9	242
5	1,7	7,2	300
6	2,8	11,2	266
7	7,4	10,4	252
8	1,5	5,1	261

Recherche des composants spectraux.

Comme pour l'alloxane, nous avons tenté, d'après des principes simples, de rechercher les composants spectraux. Le prix élevé des clichés ne nous a pas permis de reproduire ici les figures que nous avons obtenues, mais il est facile, avec de la patience, de les retrouver en suivant les directives ci-dessous.

Deux descentes sont communes à toutes les courbes : celle qui provient des courtes longueurs d'onde ; celle qui aboutit au visible. Ces deux branches sont pratiquement indépendantes du pH. Il est possible de les prolonger sans difficulté jusqu'à

K = O. On arrondit légèrement le pied comme il est d'usage pour ce genre de courbes.

Aux épaulements de λ 240, λ 270, λ 300 correspondent des constituants particuliers.

La courbe descendante à λ 300, permet de tracer deux courbes d'absorption **1** et **2** qui servent à représenter la courbe d'absorption générale. Le tracé de la courbe **1** à branches symétriques entraîne le tracé de la courbe **2** ; elle est un peu plus petite que **1**.

Le tracé de la branche descendante **4** des courts λ permet de tracer la courbe **3** relative à l'épaulement à λ 240.

Les courbes **2** et **3**, par différence avec la courbe générale, entraînent le tracé de la courbe **7**. Enfin, de petits résidus qui pourraient s'intégrer dans des courbes symétriques, et sur l'existence desquels peuvent planer certains doutes, se présentent suivant les courbes **5**, **6** et **8**.

On observe une grande simplification des constituants à pH 12,8, les constituants **5**, **6**, **7**, **8** ont disparu. Par contre, la courbe **3** qui se place au début de λ 230 devient très considérable. On est tenté d'attribuer la courbe **3** au cycle hexagonal.

Le tracé des constituants d'absorption montre des variations importantes.

Pour la hauteur :

Les courbes **1** et **5** restent constantes jusqu'à pH **12** où **5** disparaît

Les courbes **2** et **3** restent constantes jusqu'à pH **6**, puis croîssent

Les courbes **6** et **7** croissent jusqu'à pH **6**, puis disparaissent.

Pour la largeur :

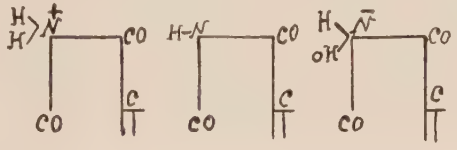
Les courbes **2**, **3**, **5**, **6** ont un point remarquable à pH **6**.

Les courbes **2** et **7** ont un point remarquable à pH **10**.

Pour la longueur d'onde des maximum, on observe un léger effet bathochrome général.

En résumé, les pH remarquables sont ici encore 6 et 10, mais la recherche des constituants d'absorption a l'avantage de faire ressortir les sensibilités particulières.

Il semble donc que ces deux valeurs de pH caractérisent les trois états principaux de la molécule :



Comparaison entre la théophylline et la théobromine.

Ces deux molécules ne diffèrent que par la place d'un groupement méthyle CH^3 : cela suffit pour modifier la solubilité : la théophylline étant 14 fois plus soluble à froid que la théobromine.

La dernière est un diurétique puissant ; la première est nettement moins diurétique.

Tous deux donnent des sels peu stables, mais la théobromine donne des chlorhydrates analogues aux chlorhydrates d'alcaloïdes ; sa fonction basique est donc mieux accusée que la fonction acide.

On a vu que dans la théophylline le cycle hexavalent est entièrement bloqué, donc n'intervient pas.

Les grandes variations au pH de la théobromine doivent donc être rattachées à l'azote de ce cycle.

La grande absorption sélective s'apparente à celle de l'alloxane, l'ensemble des cycles penta et hexavalents forme donc une carcasse rigide à laquelle s'attachent les constituants **1**, **2** et **4** sur lesquels viennent se greffer les variations portant sur **5**, **6**, **7**, **8** en milieu acide et surtout sur **3** en milieu basique.

La solution M /10.000 de théophylline a un pH de 5,2.

Celle M /10.000 de théobromine a un pH de 6,3.

La théophylline a donc un caractère nettement plus acide que la théobromine, on doit admettre que l'ionisation sur le NH est plus facile sur le cycle pentavalent que sur le cycle hexavalent. *Il est remarquable que les courbes respectives à pH* 5,2 *et* 6,3 *sont presque superposables*: c'est bien ce que les auteurs ont constaté (voir graphiques 9 et 10, pages 52 et 56).

C'est donc en milieu basique que la théobromine se différencie nettement de la théophylline ; l'intervalle de λ qui y correspond n'est que de 200 UA° entre λ 240 et λ 260 mμ.

CONCLUSIONS

La présente étude est une recherche expérimentale sur l'azote des composés hétérocycliques diazotés en fonction de l'ionisation. Elle a comporté des mesures de pH et des mesures d'absorption ultra-violette dans le domaine allant de 200 à 400 mμ.

a) **Composés de nature basique.**

Dérivés du benzène et du pyrrol, l'antipyrine et le pyramidon apparaissent comme des noyaux rigides presque insensibles à l'action du pH. Un large palier horizontal pour l'antipyrine, oblique pour le pyramidon, s'élevant légèrement par alcalinisation, sont les caractéristiques de l'absorption de ces molécules.

b) **Composés de nature acide.**

Nous avons transporté ensuite nos investigations dans le domaine des noyaux hétérocycliques diazotés, hexavalents, alloxane et acide barbiturique.

De ces recherches, quelques faits se dégagent qu'il convient de bien mettre en évidence.

Une acidité très forte se manifeste dans ces cycles azotés et privés de carboxyles. Rapprochés d'autres cycles (ène-diols également sans carboxyles), l'acidité est du même ordre de grandeur.

La forme énolique de l'acide barbiturique paraît devoir s'imposer par analogie avec les cycles ène-diols, leur absorption présentant des caractères communs.

Surtout pour l'acide barbiturique, l'absorption est très forte dans un domaine de λ de 40 mμ. La forme cétonique existe de pH 1 à pH 3. La forme énolique est très stable aux pH supérieurs à 3. L'ionisation succède à l'énolisation presque aussitôt et jusqu'à pH 14; les modifications de l'absorption s'expliquent par l'ionisation seule.

L'alloxane ne présente pas une absorption aussi bien caractérisée. La variation en fonction du pH paraît être due à de faibles modifications des résonnances préexistantes consécutives

à l'ionisation ; il n'y a pas, comme dans l'acide barbiturique, création soudaine d'une résonnance nouvelle considérable.

La comparaison de ces molécules si semblables dans leur formule, leurs pK de dissociation et leur acidité, est tout à fait intéressante, car elle montre que le mécanisme de leur absorption et sans doute de leurs acidités est très différent selon les circonstances.

c) Composés de nature indifférente.

Le présent travail se termine par l'étude comparative de la théobromine et de la théophylline. Ces deux alcaloïdes possèdent un azote NH de caractère indifférent, donnant soit des chlorhydrates, soit des sels métalliques; mais cet azote est porté dans ces molécules par un noyau glyoxalique (ou parabanique) ou par un noyau alloxanthique .

L'expérience montre que pour le NH localisé sur le noyau glyoxalique dans la théophylline, l'absorption ultra-violette offre une variation d'ionisation simple. Au contraire, si le NH appartient au cycle alloxanthique dans la théobromine, il se manifeste sinon une vraie absorption sélective, tout au moins une remarquable sensibilité dans une certaine région de λ à l'ionisation.

Dans plusieurs circonstances, nous avons utilisé la décomposition du spectre en composants simples, ou calculé les rapports d'absorption pour montrer les régions de pH intéressantes et les mettre en rapport avec les coefficients de dissociation pK_1 et pK_2.

La présente étude montre la grande variété de comportement de l'azote qui, par le cycle où il est attaché, ou par des groupements voisins, peut être considéré comme basique, acide ou indifférent.

Elle montre, en outre, que la comparaison de spectres d'absorption ne peut être fructueuse que si l'on possède un jour *un atlas des courbes d'absorption en fonction du pH* établies pour chaque corps, car des faits imprévisibles peuvent se produire : telle l'extrême sensibilité de l'acide barbiturique dans un étroit domaine de pH.

Nous espérons que les graphiques contenus dans ce travail pourront prendre place plus tard dans l'atlas auquel nous avons fait allusion.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. Jobin et Yvon. — *Bull. Soc. Fr. Physique* n° 323, p. 828.
2. Doss Kidwany. — *Thèse Pharmacie Strasbourg.* 1939.
3. Vlès et Ruppol. — *Arch. Phys. Bio.*, VII 2, 1929, p. 102.
4. Vlès et Mlle Gex. — *Arch. Phys. Bio.*, V. 1, 1926 et VI 2, 1927.
5. Michaelis. — *Die Wasserstoffionen Konzentration.* Springer 1922.
6, 7. G. Kosschun et Mme C. Roll. — *Bull. Soc. Chim. Bio.* N° 1, p. 55, 1923.
8. Waliaschko. — *Journ. Soc. Chim. de Russie* 1914, t. 41, p. 1820-1822.
9. Menczel. — *Thèse Zurich* 1927.
10. Castille et Ruppol. — *Bull. Soc. Chim. Bio.* 10 1928, p. 623.
11. Florence, Enselme et Pozzi. — *Bull. Soc. Chim. Bio.* 14, 1932, p. 1329.
12. Wurmser. — *Oxydation et réduction*, page 273. *Les Presses Universitaires de France.*
13. Carpeni. — *Etude physico-chimique de la fonction énediol J. de Chimie-Physique 35.* 1938, P. 201.
14. Bruhat et Pauthenier. — (La dispersion de CS^2 et les formules de Ketteler Helmotz) *Ann. de Phys.* 5, 1926, p. 439-469.
15. Natividad Gomez. — *An. Soc. espan. Fis. Quil.*, 29, 1931, p. 280.
16. Laine. — *Thèse Pharmacie Nancy*, 1937.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 6
INTRODUCTION 7

PREMIERE PARTIE

MÉTHODE EXPÉRIMENTALE 9
*Chapitre I*er. — Technique spectrographique 9
Chapitre II. — Calcul des coefficients 14

DEUXIEME PARTIE

MESURE DU PH DES SOLUTIONS 17

TROISIEME PARTIE

NOYAUX HÉTÉROCYCLIQUES A 5 ATOMES. PYRROL ET PYRAZOL 20
Le Pyrrol 20
L'Antipyrine 22
Le Pyramidon 23
Spectres d'absorption du pyrrol et ses dérivés . . . 23

QUATRIEME PARTIE

NOYAUX HÉTÉROCYCLIQUES A 6 ATOMES 31
L'ALLOXANE 32
Absorption ultra-violette 35
Essai de décomposition de la courbe d'absorption en éléments simples 36
Variations en fonction du PH 38
Transformations moléculaires 40
Attributions des constituants de l'absorption 40

CINQUIEME PARTIE

L'ACIDE BARBITURIQUE 41
A. — Propriétés 41
B. — Constantes de dissociation 43
C. — Spectre ultra-violet 43
D. — Molécule initiale et ionisation simple 46
E. — Enolisation 46
F. — Etats moléculaires 48

SIXIEME PARTIE

LA THÉOBROMINE ET LA THÉOPHYLLINE 50
Propriétés générales 50
Spectre ultra-violet de la théophylline 53
Théophylline. — Etats moléculaires 53
Théobromine. — Etats moléculaires 55
Rapports d'absorption 56
Recherche des composants spectraux 57
Comparaison entre la théophylline et la théobromine . 59
CONCLUSIONS 60

Vu, Clermont-Ferrand, le 17 mars 1941.

Le Président du Jury,

Ch. LAPP.

Vu et approuvé :

Clermont-Ferrand, le 1er Mai 1941.

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,

A. SARTORY.

Vu et permis d'imprimer :

Clermont-Ferrand, le 3 Mai 1941.

Le Recteur de l'Académie
Président du Conseil de l'Université,

Pour le Recteur :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université :

A. DANJON